

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

François, Raphaël, Pierre GAMBY

Né le 16 Décembre 1937, à Saïgon (Viet Nam)

Présentée et soutenue publiquement le

197

**MANIFESTATIONS OSTEO-ARTICULAIRES
DE LA DREPANOCYTOSE**

*

*A PROPOS D'UNE OBSERVATION
VUE EN MILIEU RHUMATOLOGIQUE*

Président : M. DE SÈZE, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1970



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

François, Raphaël, Pierre GAMBY

Né le 16 Décembre 1937, à Saïgon (Viet Nam)

Présentée et soutenue publiquement le

197

**MANIFESTATIONS OSTEO-ARTICULAIRES
DE LA DREPANOCYTOSE**

*

*A PROPOS D'UNE OBSERVATION
VUE EN MILIEU RHUMATOLOGIQUE*

Président : M. DE SÈZE, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1970



A MES PARENTS

Trop tôt arrachés à mon affection.

À MONSIEUR LE PROFESSEUR S. DE SÈZE

Professeur de Clinique Rhumatologique à l'Hôpital Lariboisière

Médecin des Hôpitaux

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.*

*En témoignage d'admiration et de reconnaissance
pour l'enseignement qu'il nous
dispense, si vivant et si riche.*

A MES MAÎTRES D'EXTERNAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR J.-A. LIÈVRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR B. DUHAMEL

MONSIEUR LE DOCTEUR L.-N. DESFOSSES

MONSIEUR LE DOCTEUR R. BRUNET

MEIS ET AMICIS

SOMMAIRE

Introduction	11
Chapitre I : Historique de la drépanocytose	12
Chapitre II : Circonstances d'apparition de la drépano- cytose	15
A) Répartition géographique	15
B) Fréquence des manifestations ostéo-articulaires chez les drépanocytaires	16
1) <i>Selon la forme génétique</i>	16
2) <i>Selon l'âge et le sexe</i>	18
3) <i>Facteurs déclenchants</i>	19
Chapitre III : Manifestations cliniques et radiologiques des lésions ostéo-articulaires de la drépanocytose ..	21
A) La drépanocytose majeure, forme homozygote	21
1) <i>Signes cliniques</i>	21
2) <i>Signes radiologiques</i>	25
B) La drépanocytose mineure, forme hétérozygote	32
1) <i>Signes cliniques</i>	32
2) <i>Signes radiologiques</i>	32
Chapitre IV : Diagnostic des lésions ostéo-articulaires de la drépanocytose	35
A) Erreurs à éviter	35
B) Signes d'orientation	35
C) Signes de certitude	36

Chapitre V : Pathogénie des lésions ostéo-articulaires de la drépanocytose	39
A) Hyperplasie érythroblastique médullaire	39
B) Agglutination des hématies et troubles circulatoires ..	40
C) Infections microbiennes	40
D) Ostéonécrose de la tête fémorale	41
Chapitre VI : Traitement de la drépanocytose et de ses manifestations ostéo-articulaires	42
A) Principes généraux	42
B) Problèmes particuliers à discuter soigneusement . . .	43
Chapitre VII : Présentation d'observation	45
Résumé - Conclusions	51
Bibliographie	55

INTRODUCTION

Dans le cadre des hémoglobinopathies génotypiques, la drépanocytose constitue un groupe important. En 1962, André, Dreyfus et Malesscnet [4] ont attiré l'attention sur leur relative fréquence : sur 1.530 hémopathies diverses traitées à Paris, la classification a mis en évidence 142 cas d'hémoglobinopathies, dont 59 drépanocytoses. Ce n'est donc pas une maladie rare.

Outre qu'elle n'est pas l'apanage exclusif du sujet noir, la maladie est de plus en plus souvent rencontrée en Europe, du fait des brassages croissants des populations. Ceci justifie à nos yeux un rappel des manifestations osseuses et articulaires de la drépanocytose, à l'occasion d'un cas de drépanocytose que nous avons eu le privilège d'observer dans le Service du Professeur S. de Sèze, Clinique de Rhumatologie à l'Hôpital Lariboisière.

CHAPITRE I

HISTORIQUE DE LA DREPANOCYTOSE

Quatre étapes marquent l'histoire de la drépanocytose.

1) Etape d'individualisation

C'est en 1910 que fut décrite pour la première fois par un médecin américain, Herrick [75], l'anémie à cellules falciformes (*sickle-cell anemia*) ou drépanocytose, chez un jeune noir de vingt ans, originaire de l'île de Grenade.

Washburn en 1911, Cook et Meyer en 1915, Mason en 1922, rapportèrent d'autres observations confirmant la première.

2) Etape hématologique

En 1917, Emmel [59] découvre le phénomène de falciformation provoquée par le lutage d'une goutte de sang entre lame et lamelle.

En 1927, Hahn et Gillespie [71] établissent que cette falciformation est déclenchée par la raréfaction d'oxygène et qu'elle est réversible par oxygénation. Cette découverte a été confirmée par Sherman [154 *bis*] en 1940.

3) Etape génétique

C'est Neel [116], en 1947, qui fit la preuve du caractère génotypique de l'affection. Ses travaux ont été appuyés par ceux

de J. Lambotte-Legrand et C. Lambotte-Legrand [91] en 1951, au Congo belge, à propos de 300 enfants et de leur ascendance. Depuis, la drépanocytose est considérée comme une affection familiale, héréditaire, de mode de transmission autosomique dominant.

4) Etape biochimique

L'année 1949 marque un tournant capital dans l'histoire de la drépanocytose. C'est à ce moment, en effet, que Pauling, Itano, Singer et Wells [127] découvrent que la maladie est en rapport avec l'existence d'une hémoglobine anormale : *hémoglobine S*. Celle-ci est le résultat du remplacement de l'acide glutamique de l'hémoglobine normale par une molécule de valine. L'anomalie concerne les deux gènes qui déterminent la structure des chaînes bêta de l'hémoglobine ; elle aboutit à la formation de chaîne βS qui remplace tout ou partie de l'hémoglobine normale A.

Lorsque les deux gènes sont anormaux, le sujet est homozygote (S/S) ; l'hémoglobine S constitue alors au moins 70 % de l'hémoglobine ; le reste est fait d'hémoglobine fœtale F (27 à 30 %) et d'hémoglobine A2 (3 %). Ce sujet ne possède donc pas d'hémoglobine A.

A côté des malades homozygotes, l'électrophorèse a révélé l'existence de sujets hétérozygotes (S/A), ainsi que la possibilité de tares hémoglobiniques complexes (S/C, S/thalassémie, S/D₁...) représentant autant de variantes génétiques de l'affection. Actuellement, une vingtaine de variantes ont été isolées.

Ce sont Cooley, Witwer et Lee [41] en 1927, et Rose [141] en 1929, qui mirent en évidence l'existence de lésions osseuses dans l'anémie à hématies falciformes.

Legant et Ball [96], en 1948, insistèrent sur la fréquence des ostéonécroses aseptiques de la tête fémorale au cours de la drépanocytose.

En 1949, Harvier, Brumpt et Aldighierri [72] font part à l'Académie nationale de Médecine du cas d'une métisse Martiniquaise de trente ans présentant des ulcères de jambe récidivants et de lésions osseuses sous-jacentes.

En 1953, Lièvre et Rénier [104] rapportent le cas d'une Gadeloupéenne de trente ans venant consulter pour une atteinte bilatérale de la tête fémorale.

De nombreuses observations ont été publiées en Afrique noire par des auteurs belges et français : J. et C. Lambotte-Legrand [91, 92], Charmot et Reynaud [29], Martin [108], Guérineau et Grelier [70], Blaquières [13], Nosny, Aubert, Caron [119], Thomas, Mafart, Sagnet [160].

En France, il faut citer parmi les publications récentes : Fanchin [60], Le Guen [97], Worms, Clay et Le Guen [177], Bloch-Michel, Cauchoix, Benoist [14], Desbiolles [48], Ducloux, Garreta, Debonnière, Bocquet [56], Rue [144].

A partir de 1948, nous retrouvons dans la littérature étrangère de nombreux articles traitant de lésions osseuses chez les drépanocytaires. Citons : Macht et Roman [105] en 1948, Legant et Ball [96] en 1948, Ehrenpreis et Schwinger [58] en 1952, Moseley et Manly [112] en 1953, Smith et Conley [157] en 1954, Tanaka, Clifford, Axelrod [159] en 1956, Carrol [27], Rowe et Haggard [143] en 1957, Golding, Mac'Iver, Went [68] en 1959, Chung, Ralston [38] en 1969.

CHAPITRE II

FREQUENCE DES LESIONS OSTEO-ARTICULAIRES AU COURS DE LA DREPANOCYTOSE

A. — Répartition géographique

La drépanocytose est une maladie qui frappe essentiellement la race noire, mais déborde ce cadre ethnique de façon d'ailleurs limitée.

Elle est très largement répandue en Afrique, depuis le Sud du Sahara jusqu'au Nord du Zambèze. L'indice drépanocytaire diminue d'Est en Ouest. Les taux les plus élevés s'observent chez les Bantous et les tribus nilotiques de l'Ouganda, atteignant 30 % et même 45 % chez les Bamba. Tout le bassin du Congo (sous-race congolaise) est d'ailleurs fortement atteint (20-25 %). La tare est fréquente le long du golfe de Guinée et dans les territoires de la boucle du Niger ; elle s'intrique avec l'hémoglobinoses C (double hétérozygotisme S/C). Il est probable que c'est par métissage qu'on la rencontre dans les populations blanches d'Afrique du Nord (0,6 à 2 %) et du pourtour méditerranéen (Grèce, Italie, Israël, Portugal) ; il s'agit alors seulement d'hétérozygotes et, assez souvent, ces porteurs du trait présentent des caractères négroïdes. C'est dans ces régions qu'elle s'intrique avec la thalassémie.

A Madagascar, la tare paraît être associée aux caractères négroïdes (prédominance dans les régions côtières).

Issue de la race mélando-africaine occidentale, la population noire d'Amérique (Etats-Unis, Amérique centrale, Amérique du Sud,

Antilles) est également touchée par la drépanocytose. Aux Etats-Unis, la tare est retrouvée dans 9 % de la population noire et la forme homozygote dans 0,2 %. L'Amérique constitue le deuxième foyer mondial.

Cette tare attribuée à la race négroïde est retrouvée également dans les populations mélanodermes non négroïdes qualifiées de Veddoïdes (Inde méridionale, Sud de l'Arabie, Hadramant, Yémen). Il s'agit peut-être là d'un foyer primitif. La migration massive des populations issues de ces pays transformés en déserts à la fin de la dernière glaciation, aurait amené la tare sur la côte orientale de l'Afrique. Elle aurait été transmise de proche en proche au cours des migrations guerrières.

Cette tare n'étant pas un caractère négroïde spécifique, on explique ainsi que sa distribution ne soit pas homogène ; par dilution progressive au cours des métissages avec les populations primitives, on comprend que son incidence diminue lorsqu'on se rapproche de la côte occidentale.

Rappelons enfin que la tare existe également dans les deux sexes, car elle est transmise indépendamment des chromosomes sexuels.

Pour situer l'importance de cette affection, dans le monde et notamment en Afrique, précisons que plus de 40 millions d'hommes noirs sont porteurs de la tare. La proportion des anémiques dans une population varie en fonction de la fréquence des porteurs du trait. Plus ceux-ci sont nombreux, plus grandes sont les chances d'une union entre hétérozygotes et donc la naissance d'un homozygote (Mafart, Thomas, Sagnet, Revil [106]).

B. — Fréquence des manifestations ostéo-articulaires chez les drépanocytaires

1) Selon la forme génétique

a) Chez les hétérozygotes, il est difficile de déterminer la fréquence exacte des manifestations ostéo-articulaires ; elles peuvent rester pendant longtemps latentes.



b) Chez les homozygotes, les manifestations osseuses et articulaires peuvent être un facteur de découverte. En effet, les douleurs osseuses sont très fréquentes ; Blaquières [13] les a retrouvées dans 86 % de ses cas. Elles sont souvent accompagnées de lésions osseuses visibles sur les clichés radiologiques. Le rapport chronologique entre l'apparition des douleurs et celle des lésions osseuses est variable : elles peuvent être simultanées ou décalées, la radiologie étant le plus souvent en retard sur la symptomatologie clinique, mais des lésions radiologiques pouvant à l'inverse exister en dehors de tout signe fonctionnel.

En pratiquant des examens radiologiques systématiques de tout le squelette, J. et C. Lambotte-Legrand [91] notent la constance des modifications de la structure osseuse.

Ducloux, Jouffroy, Courouge, Samzun [54], en mai 1964, rapportent 22 observations de lésions osseuses chez des enfants atteints de drépanocytose majeure (19 cas) ou de drépanocytose mineure (3 cas).

2) Selon l'âge et le sexe

Dans les formes majeures de la drépanocytose, selon les travaux de Lambotte-Legrand [91], Charmot, Montfort, Reynaud [32], en Afrique noire, les manifestations ostéo-articulaires aiguës représentent des signes précoces de la drépanocytose ; selon ces auteurs, dans près de 70 % des cas, ce sont des petits enfants de huit mois à deux ans que les indigènes amènent aux consultations pour des phénomènes inflammatoires articulaires révélateurs.

Dans les formes mineures ou associées, les manifestations ostéo-articulaires surviennent plus tardivement, vers huit-dix ans.

La répartition selon l'âge des 203 cas observés par Orsini, Raybaud, Sagnet, Perquis [124], en 1926, à Brazzaville, est donnée par le tableau suivant :

— 0 à 6 mois	26 cas
— 6 mois à 1 an	70 »
— 1 à 2 ans	47 »
— 2 à 3 ans	22 »
— 3 à 6 ans	27 »

— 6 à 10 ans	8 »
— plus de 10 ans	3 »
Total :	203 cas

Ailleurs, la longévité d'un drépanocytaire dépend non seulement de la forme génétique de sa maladie, mais aussi des conditions d'hygiène générale de son milieu. Ainsi, si un noir drépanocytaire homozygote meurt très jeune en Afrique, il peut vivre jusqu'à trente-cinquante ans aux Etats-Unis.

Le sexe ne semble jouer aucun rôle ; cependant, d'après Wintrobe [175], la tare drépanocytaire serait rencontrée de façon plus fréquente chez les sujets du sexe féminin.

3) Facteurs déclenchants

Le plus souvent, les crises surviennent sans raison apparente.

Parfois, certains facteurs ont été incriminés : Henderson [73], Cooley, Lee [42], Scott, Fergusson, Jenkin, Clark [148] signalent l'existence d'une infection des voies aériennes supérieures au moment de la crise. Connell (cité d'après Rue) accuse le traumatisme ; Smith, Conley [157] incriminent la grossesse, surtout dans les derniers mois, et incriminent encore le post-partum.

Le rôle de l'altitude a été étudié par de nombreux auteurs : les voyages aériens, les séjours ou excursions en montagne sont peu indiqués chez les sujets porteurs de la tare drépanocytaire. Au total, nous en retiendrons que *tout facteur d'anoxie*, par baisse de l'apport d'oxygène, peut déclencher une crise de falciformation avec ses conséquences osseuses ou viscérales. Parmi ces facteurs d'anoxie, outre l'altitude, il est maintenant classique de citer : les affections dyspnéisantes, l'anesthésie générale, le coma, le garrot ; c'est ainsi que Cockshott [40], ayant remarqué la plus grande fréquence de l'infarctus des petits os tubulaires chez le nourrisson d'Afrique, l'attribue au transport des enfants sur le dos de leurs mères qui les serrent par un drap maintenant chevilles et poignets.

Le rôle de l'hyperuricémie sera étudié plus loin, au chapitre de la pathogénie.

Quant à la cortisonothérapie, nous n'en avons pas retrouvé mention dans la littérature concernant strictement la drépanocytose ; cependant, *la cortisonothérapie au long cours* joue un rôle déclenchant bien connu au cours des ostéonécroses aseptiques dites idiopathiques, notamment de la tête fémorale (de Sèze, Lequesne, Welfling [151, 152]); ce fut le cas pour le malade dont nous présentons l'observation. Lors de l'accès des populations africaines aux thérapeutiques rhumatologiques, c'est un facteur dont il faudra tenir compte.

CHAPITRE III

MANIFESTATIONS CLINIQUES ET RADIOLOGIQUES DES LÉSIONS OSSEUSES ET ARTICULAIRES DE LA DRÉPANOCYTOSE

Comme il est habituel de le faire, nous étudierons successivement les deux groupes de drépanocytose :

- la forme majeure, homozygote ;
- la forme mineure, hétérozygote.

A. — La drépanocytose majeure, forme homozygote

Affection sévère, lourdement grevée de mortalité infantile ; nous en étudierons successivement les signes cliniques et les signes radiologiques.

1) Signes cliniques

Les signes cliniques varient selon l'âge du malade.

a) CHEZ LE NOURRISSON :

C'est surtout à l'occasion d'un épisode aigu que le diagnostic est porté : cet épisode est caractérisé par l'apparition brusque d'un gonflement douloureux localisé aux mains ou aux pieds, souvent aux

deux endroits (hand-foot syndrome), ou encore au tibia ou à l'humérus. Aux mains, les deux premières phalanges des doigts et le premier métacarpien sont les plus fréquemment touchés ; aux pieds, ce sont surtout les métatarsiens (Orsini, Reybaud, Sagnet, Perquis [124]). Ces phénomènes inflammatoires des extrémités distales persistent huit à vingt jours, puis cèdent progressivement : il s'agit d'infarctus osseux simple ; en fait, les complications sont fréquentes : surinfection par des salmonelles du ou des foyers osseux, le tableau évoluant alors vers la formation d'un phlegmon des parties molles ou d'une ostéomyélite, voire développement d'une septicémie. Des infarctus viscéraux uniques ou multiples peuvent accompagner les localisations osseuses : infarctus splénique, infarctus mésentérique, exceptionnellement infarctus du myocarde ou ramollissements cérébraux. Enfin, des poussées gravissimes de déglobulisation aiguë peuvent, à tout moment de l'évolution, emporter le petit malade.

Tous ces éléments expliquent que la première crise peut être fatale ; si le nourrisson survit, la mort le guette à chaque autre épisode aigu. Témoignant de la gravité de la drépanocytose majeure, les chiffres couramment avancés par la littérature, notamment ceux de Mafart, Sagnet, Thomas, Revil [107] portant sur 203 cas, montrent que moins d'un tiers de ces enfants atteignent l'âge de deux ans, moins de 5 % arrivent à l'âge de cinq ans, moins de 1 % parvient à l'âge adulte.

b) CHEZ L'ENFANT AGÉ DE PLUS DE DEUX ANS :

La drépanocytose homozygote change de physionomie ; le tableau évolue sur un mode subaigu ou chronique :

1) Il s'agit avant tout de *douleurs articulaires ou ostéo-articulaires* ; la douleur est de caractère variable, le plus souvent intense, continue avec des paroxysmes entraînant une impotence fonctionnelle absolue et avec une recrudescence nocturne empêchant le sommeil. Toutes les articulations peuvent être touchées. Les localisations sont rarement monoarticulaires ; en règle habituelle, elles sont oligo ou polyarticulaires. Charmot, Montfort, Rey-

naud [32] citent par ordre de fréquence décroissante le genou, le coude, la cheville et le poignet. Diggs, Pulliam, King [51] en 1937, Patterson, Wilson, Diggs [126] en 1950, et Carrol [27] ont décrit des formes migratrices simulant la maladie de Bouillaud, formes d'autant plus trompeuses qu'elles s'accompagnent de signes cardiaques cliniques et radiologiques (cf. page 36).

L'examen clinique local est parfois absolument négatif ; le plus souvent, il révèle un minimum de signes inflammatoires (léger gonflement, chaleur locale, coloration rosée). Kraft, Bertel [90] chiffrent la fréquence de ces signes inflammatoires locaux à 54 % des cas.

Smith, Conley [157], Golding, Mac'Iver, Went [68], Lambotte-Legrand [91] et Charmot [34] rapportent des cas d'hydarthrose du genou avec un liquide séro-fibrineux ou hémorragique, amicrobien. Guérineau, Grelier [70] rapportent, pour leur part, des observations d'arthrites septiques à salmonelles, arthrites se caractérisant du point de vue radiologique par des lésions érosives ou destructrices des surfaces osseuses articulaires, et ne guérissant que par un traitement approprié.

2) Bien différente est *l'atteinte osseuse* de la drépanocytose majeure chez le petit enfant. Les tuméfactions ne se localisent pas électivement aux extrémités distales des membres, mais peuvent siéger en des points très différents, sur toute la longueur du membre. Ces atteintes osseuses sont dominées par l'évolution vers l'ostéomyélite à salmonelles. La majorité des auteurs, en particulier Nosny, Aubert, Caron [119], insistent sur ce fait : la multiplicité des foyers ostéomyélitiques chez le drépanocytaire majeur ; ces ostéomyélites sont volontiers pandiaphysaires et leur évolution est assez stéréotypée (Muret, Amalou [115]) : la fluctuation apparaît de façon précoce et la ponction ramène un pus chocolat, épais et bien lié, où sont isolés des salmonelles ; en l'absence de traitement, la fluctuation est rapidement suivie de fistulisation, porte ouverte à la surinfection par les germes exogènes.

Chez le grand enfant et dans les formes évolutives, Bourrel, Brénot, Piquard [16] et Muret, Amalou [115] ont écrit des myosites qui précèdent l'ostéomyélite ou l'ostéoarthrite.

Plusieurs auteurs, parmi lesquels Charmot, Ducloux, Carbon [36] et Orsini, Sagnet, Perquis [124], ont signalé, toujours chez le grand enfant, le retard staturo-pondéral avec parfois des modifications du faciès, mais sans anomalie des centres d'ossification. Aucun cas de rachitisme n'a été retrouvé dans la littérature.

c) CHEZ L'ADULTE :

Le polymorphisme clinique atteint son maximum.

La douleur est encore au premier plan du tableau clinique.

Tantôt il s'agit d'une crise douloureuse articulaire à début brutal, très intense, avec tous les signes de l'inflammation : chaleur locale, gonflement, permanence de la douleur avec recrudescence nocturne ; touchant une ou plusieurs articulations, plus ou moins fixe dans sa topographie, résolutive en quelques jours, cette atteinte articulaire imite, selon le cas, celle du rhumatisme articulaire aigu, du syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter ou de la goutte.

Tantôt c'est une myosite, inflammation douloureuse des grosses masses musculaires du bras ou de la cuisse ; tantôt c'est le tableau d'une ostéomyélite aiguë ; myosite ou ostéomyélite évoluent spontanément vers le phlegmon des parties molles et la fistulisation.

Bien souvent, il s'agit de polyalgies banales, mais récidivantes, de topographie variable : sternum, rachis lombaire, membres, arthralgies simples, sans signes objectifs, fixes ou erratiques.

En France, les premiers, Lièvre, Rénier [104] en 1953, Bloch-Michel, Cauchoix, Benoist [14] en 1962, et plusieurs auteurs ont décrit des cas de coxopathies drépanocytaires : il s'agit d'ostéonécrose aseptique de la tête fémorale, dont la symptomatologie clinique est assez monomorphe, faite de douleur et de limitation des mouvements ; la douleur s'installe soit progressivement, en quelques jours, soit de façon brutale et aiguë, en coup de poignard ; son siège, habituellement inguinal, est parfois trompeur à la face antérieure de la cuisse, voire au genou ; son rythme est mécanique, c'est-à-dire qu'elle est provoquée par la marche, la station debout, la toux, les efforts de défécation, et disparaît au repos. A la douleur s'associe une limitation des mouvements, bien banale dans toute coxopathie, frappant surtout les rotations, l'abduction ainsi

que l'adduction, tandis que la flexion est assez bien conservée. Quant à la boiterie, c'est un signe tardif, apparaissant au bout de plusieurs mois, lorsque, en l'absence de traitement, l'ostéonécrose a évolué vers la céphalolyse et la coxarthrose secondaire.

De nombreux auteurs enfin, parmi lesquels Diggs, Pulliam, King [51] en 1937, Tanaka, Clifford, Axelrod [159] en 1956, Raharison [133] en 1966, ont rapporté des observations de sujets atteints de drépanocytose avec des déformations des membres ; il s'agit de séquelles de fractures spontanées avec consolidation vicieuse en angulation ou en rotation ; ailleurs, ce peut être des raccourcissements, relevant de mécanismes divers : consolidation vicieuse avec fragments chevauchants, fracture comminutive avec perte de substance osseuse, trouble de croissance du cartilage de conjugaison d'un os atteint d'ostéomyélite chronique.

2) Signes radiologiques

Les altérations du squelette revêtent, dans la drépanocytose, une importance particulière : la radiographie montre des lésions localisées ou diffuses dont les caractères varient selon la pathogénie et la topographie.

Trois mécanismes sont incriminés dans la genèse des manifestations osseuses de la maladie drépanocytaire :

- l'hyperplasie médullaire ;
- les microthromboses capillaires ;
- les complications : infections et fractures.

a) LÉSIONS DUES A L'HYPERPLASIE MÉDULLAIRE :

1° *Au crâne* : plusieurs aspects ont été décrits : la classique image en « poils de brosse » avec disparition de la table externe et spicules rayonnants à partir de la table interne vers la périphérie, semble rare. Ehrenpreis, Schwinger [58] l'ont notée une fois sur 72 cas ; Orsini, Raybaud, Sagnet, Perquis [124] l'ont retrouvée une fois sur 26 observations ; Diggs, Pulliam, King [51] la signalent dans 12 % de leurs cas, en notant que sa fréquence augmente avec l'âge du malade.

Selon Zumbiehl, Montier, Mauduit, Couture, Quinard [179], le crâne « en tour » est rare, caractérisé par l'épaississement bilatéral et symétrique des pariétaux. Par contre, Ehrenpreis, Schwinger [58] l'ont retrouvé dans 85 % de leurs observations.

D'après la majorité des auteurs, on observe beaucoup plus fréquemment un simple élargissement du diploé, avec amincissement de la table externe, ou encore une ostéoporose inhomogène de la voûte avec aspect en « pierre ponce ». Lièvre, Rénier [104] en 1953, à propos d'un cas, Rousseau, d'Anglejean, Durieu [142] en 1966 (revue de la littérature).

2° *Les os de la face* peuvent subir une déminéralisation diffuse. Robinson, Sarnat [139] ont mis en évidence, à l'aide de films intra-buccaux, une ostéoporose diffuse des maxillaires et des mandibules dans 79 % de leurs cas.

3° *Le rachis* est un des sièges d'élection des manifestations osseuses de la drépanocytose majeure. Son atteinte se voit dans 70 % des cas et débute pratiquement toujours avant vingt ans (Golding [67], Ehrenpreis [58], Rousseau, d'Anglejean, Durieu [142]). Il s'agit essentiellement d'une déminéralisation diffuse dont l'aspect évoque à la fois l'ostéoporose et l'ostéomalacie, et d'intensité variable : simple exagération de la trabéculatation normale témoignant d'un appauvrissement en sels calciques, disques intervertébraux ovalisés séparant des corps vertébraux biconcaves en « vertèbres de poisson », aspect de « vertèbres de verre » dans les rachis très déminéralisés.

Parfois les corps vertébraux sont mouchetés par des petits îlots de densification dus à des infarctus. Les fractures pathologiques (tassements cunéiformes, effondrements en galette) ne sont pas rares (Henkin [74], Zumbiehl, Montier, Mauduit, Couture, Quinard [179]).

4° *Les os longs* peuvent être le siège d'une décalcification diffuse avec raréfaction de la trabéculatation osseuse ; la corticale est souvent amincie ; il existe un élargissement du canal médullaire. Deibert, Kirk [50] ont insisté sur l'existence de bandes linéaires d'ostéosclérose diaphysaire parallèle à l'axe de l'os, donnant l'image

d'un « os à l'intérieur de l'os », plus rarement des bandes obliques par rapport à l'axe osseux ; ces bandes d'ostéosclérose peuvent siéger à la jonction métaphyso-épiphysaire.

Orsini, Raybaud, Sagnet, Perquis [124] ont décrit des images lacunaires volumineuses siégeant aux extrémités des diaphyses des os longs, semblant consister en une soufflure ou une dilatation ampullaire du canal médullaire, avec amincissement des corticales qui entourent ces soufflures, et incurvation en crosse ou torsion axiale des deux fragments diaphysaires sus et sous-jacents à la lésion ; selon les mêmes auteurs, l'os ainsi atteint est fragilisé et menacé par le risque de fracture spontanée ; ces lésions de soufflure seraient caractéristiques de la drépanocytose.

Des lésions de périostose isolées sont constatées dans un certain nombre de cas. Chez le grand enfant et l'adulte, il peut exister une périostite lamellaire ou engainante en rapport avec un ulcère de jambe chronique.

5° *Les petits os tubulaires des mains et des pieds* ne sont pas épargnés, en particulier chez les très jeunes enfants ; les images sont de type *spina ventosa*, avec une dilatation de l'os, due à un épaississement plus ou moins feuilleté de l'os sous-périosté et une résorption osseuse centrale : l'os est soufflé, avec une gaine plus ou moins épaissie de périostite hypertrophique. Les trous nourriciers des phalanges sont souvent agrandis plus que normalement, tant aux pieds qu'aux mains (Blaquières [13], Martin [108]).

b) LÉSIONS DUES AUX MICROTHROMBOSES CAPILLAIRES :

Ce sont les infarctus osseux. Trois localisations ont attiré principalement l'attention :

- l'épaule ;
- la hanche ;
- la sacro-iliaque.

La nécrose osseuse aseptique de la tête humérale n'est pas rare, mais moins fréquente que celle de la tête fémorale ; sur les 94 observations avec lésions osseuses que Desbiolles [48] a colligées dans la littérature, la nécrose de la tête humérale a été retrouvée dans la proportion de une pour quatre ostéonécroses de la tête fémorale.

Les images radiologiques ressemblent à celles de la maladie des caissons : généralement en retard par rapport à l'apparition de la douleur, le premier signe radiologique en date consiste en une condensation osseuse siégeant à la partie supérieure de la tête humérale ; puis la tête perd son arrondi et s'aplatit à sa partie supéro-interne ; dans un troisième temps survient la séquestration. Cette séquestration peut réaliser deux aspects différents : soit séquestration multiple, soit séquestration unique, réalisant l'image de l'ostéochondrite disséquante : séquestre opaque bi-convexe, serti d'un fin liseré clair, entouré lui-même d'un large croissant d'ostéosclérose.

Plus fréquente, la *nécrose de la tête fémorale* peut être uni ou bilatérale, associée ou non à une atteinte de l'épaule. D'après Mafart, Thomas, Sagnet, Revil [102], elle se voit surtout à partir de l'âge de quinze ans, alors que l'ostéomyélite, toujours selon les mêmes auteurs, est plus rare à cet âge. La radiologie permet de distinguer deux aspects différents de l'ostéonécrose de la tête fémorale chez le drépanocytaire, et ces deux aspects sont, comme le fait remarquer Lejeune [101], avant tout fonction de l'âge :

— Chez l'enfant avant dix-douze ans, l'aspect radiologique est celui de la maladie de Legg-Perthes-Calvé : le noyau épiphysaire de la tête fémorale présente initialement une fine dissection en coquille d'œuf, puis il se fragmente, disparaît partiellement avec persistance de zones opaques alternées avec des zones claires. Secondairement, ce noyau céphalique subit un aplatissement réalisant l'aspect de *coxa plana*.

— Chez l'enfant plus âgé, à partir de dix-douze ans, chez l'adolescent et chez l'adulte, l'aspect radiologique réalise exactement celui de l'ostéonécrose aseptique dite primitive de la tête fémorale de l'adulte communément décrite : 1° la densification irrégulière de la tête fémorale est le signe le plus précoce : densification « marbrée » en taches sombres irrégulièrement réparties dans la partie supérieure de la tête fémorale ; à la jonction de la tête et du col, la densification dessine une ligne sombre arciforme à concavité supérieure, une cupule sombre ouverte en haut, qui marque la limite inférieure de la nécrose. 2° L'enfoncement, signe un peu plus tardif,

est pathognomonique. C'est une rupture de niveau que de Sèze a comparée à un affaissement de terrain : un segment limité du contour de la tête se trouve ainsi « décroché » et le segment décroché s'enfonce d'une fraction de millimètre. 3° La dissection en « coquille d'œuf » est moins constante. Elle se présente sous l'aspect d'une mince lamelle corticale, séparée par une ligne claire du reste de la tête fémorale. Cette image correspond à une décalcification de l'os située au-dessous de la corticale. Elle est souvent mieux visible dans l'incidence dite « profil chirurgical ». 4° La séquestration, image tardive, est caractérisée par la présence au pôle supérieur de la tête d'un fragment curviligne, triangulaire ou biconvexe, séparé du reste de la tête par une bande claire qui marque la limite du séquestre. Au-delà de cette bande claire, la bande sombre arciforme marque la limite entre l'os sain et l'os nécrosé. 5° Très tardivement, l'ostéonécrose peut évoluer jusqu'à la destruction complète ou presque complète du pôle supérieur de la tête fémorale (céphalolyse); la tête est comme abrasée, laissant un col décapité.

Fait capital pour le diagnostic : la nécrose n'intéresse que la tête fémorale ; elle n'intéresse ni le cotyle, ni le cartilage. Il n'y a donc pas de pincement de l'interligne et le cotyle est intact. C'est seulement après plusieurs années d'évolution que l'interligne peut tardivement se pincer et le cotyle subir à son tour les altérations propres à l'arthrose (condensation, géodes, ostéophytes), du fait des troubles mécaniques entraînés par la destruction de la tête (d'après de Sèze, Phankim-Koupernik [154]). Tel est le cas rapporté par Bloch-Michel, Cauchoix, Benoist [14].

La fréquence de la nécrose aseptique de la tête fémorale au cours de la drépanocytose est diversement appréciée selon les auteurs et selon le type de la drépanocytose ; nous en parlerons à propos de la forme hétérozygote.

Ces dernières années, *les articulations sacro-iliaques* ont attiré l'attention sur la possibilité de lésions d'origine drépanocytaire.

Tanaka, Clifford, Axelrod [159], en 1956, ont publié l'observation d'un malade homozygote S/S qui présentait, outre une nécrose de la tête fémorale gauche, un aspect des sacro-iliaques

évoquant la pelvi-spondylite rhumatismale : élargissement irrégulier de l'interligne articulaire avec condensation marginale des deux berges.

Bullough, Kambolis, Marcove [20], en 1965, rapportent 2 cas d'atteinte des articulations sacro-iliaques, dans un groupe de 19 malades drépanocytaires homozygotes présentant des ostéonécroses aseptiques de localisations diverses. L'aspect radiologique était celui de condensations bilatérales des berges iliaques ; une des atteintes évoquant un chondrome calcifié, il fut pratiqué un forage biopsique qui retrouva une cavité kystique renfermant des dépôts calciques au sein d'un tissu osseux nécrotique.

Si cette localisation sacro-iliaque de l'ostéonécrose semble exceptionnellement rapportée, sa réalité peut être affirmée par cette étude anatomique.

c) COMPLICATIONS DES LÉSIONS OSSEUSES :

Les ostéomyélites et les fractures sont les principales complications de l'atteinte osseuse au cours de la drépanocytose majeure.

1° *Les ostéomyélites.* Au stade d'ostéomyélite aiguë, la radiographie, quand elle est faite tout au début, est négative. Ce n'est guère avant la troisième semaine qu'apparaît une réaction osseuse sous-périostée formant une gaine autour de l'os. Parfois une cavité claire au sein de la corticale traduit un abcès cortical de l'os. L'ostéomyélite chronique se présente radiologiquement sous trois formes classiques : 1° Forme hyperostosante et nécrosante. C'est la forme la plus habituelle : au sein d'un os hypertrophié et épaissi par apposition d'os sous-périosté, se voient des cavités claires, vastes foyers de nécrose septique, cernés par des zones de condensation. 2° Abcès central de l'os ou abcès de Brodie : cavité claire creusée dans l'os. 3° Ostéopériostite : néoformation osseuse sous-périostée, parfois creusée d'une cavité superficielle traduisant un abcès cortical de l'os.

L'ostéomyélite fistulisée est, en l'absence de traitement, l'aboutissant rapide de ces lésions osseuses, avec un pronostic beaucoup plus mauvais que celui des formes à foyers fermés ; en effet, selon

la théorie étiopathogénique la plus couramment admise, la formation *in vivo* des hématies entraîne des thromboses, particulièrement de la moelle osseuse ; ces infarctus osseux seraient ensuite le siège d'une surinfection. Les germes les plus souvent responsables de ces ostéomyélites sont les salmonelles : sur 14 cas rapportés par Lambotte-Legrand [92], 12 étaient dus à des salmonelles, dont 6 à *Typhi murium*.

Pourquoi les salmonelles ? Van de Pitte, Colaert, Lambotte-Legrand, Périni [166] pensent que la moelle osseuse est un milieu de prédilection pour les salmonelles qui restent présentes dans la moelle longtemps après la guérison clinique d'une salmonellose et ont une tendance marquée à se développer dans des zones ischémiques. D'autres explications ont été proposées, telle la moindre résistance générale des drépanocytaires aux infections, leur prédisposition gastro-intestinale due à des thromboses capillaires. Dans une publication de Guérineau, Grelier [70], l'un des quatre enfants présentés avait vu son ostéomyélite précédée quinze jours avant par une infection entérale par la même salmonelle ; mais pour les trois autres cas, et c'est aussi le fait de la plupart des autres descriptions de la littérature, l'ostéomyélite est la première localisation patente de l'infection à salmonelles.

2° Les fractures peuvent être uniques ou multiples. Ce sont des fractures dites « spontanées », se produisant à la suite d'un traumatisme minime sur un os pathologique et siégeant habituellement aux os longs (diaphyses et cols). Le trait de fracture est du type transversal et les fragments sont généralement engrenés. Aussi la consolidation de ces fractures est-elle constante et rapide : il n'y a pas de pseudarthrose ; par contre, les déformations sont fréquentes : cals vicieux angulaires, décalage en rotation axiale des fragments, raccourcissements par perte de substance osseuse au cours d'une fracture comminutive ou par impaction (télescopage) des fragments diaphysaires.

B. — La drépanocytose mineure, forme hétérozygote

1) Signes cliniques

Classiquement, on n'attribue à la drépanocytose hétérozygote aucune manifestation clinique évidente, en particulier sur le plan ostéo-articulaire.

Pourtant, selon Bauer, Fisher [8], des crises douloureuses ostéo-articulaires associées ou non à des crises abdominales peuvent se voir, dans certaines conditions particulières déterminées par une importante baisse de la pression en oxygène.

En fait, à côté de l'hétérozygotie simple (S/A), il faut faire une place particulière aux « variantes génétiques » de la drépanocytose (S/C, S/D, S/thalassémie, etc.), où il y a double hétérozygotie ; c'est surtout parmi les malades présentant cette double hétérozygotie qu'on rencontre des manifestations viscérales et des manifestations ostéo-articulaires ; comme si l'association de deux tares d'hémoglobinopathies différentes additionnaient et renforçaient mutuellement leurs effets pour « révéler » un état morbide patent et non plus latent, mais sans atteindre ni à la précocité, ni à la fréquence, ni au degré de gravité des manifestations de la thalassémie majeure ou de la drépanocytose majeure.

2) Signes radiologiques

Les manifestations ostéo-articulaires de la drépanocytose mineure se réduisent pratiquement aux seules ostéonécroses aseptiques qui n'apparaissent guère qu'après la deuxième enfance, voire à partir de la puberté.

De Sèze, Wellfling, Lequesne [152] insistent sur l'asynchronisme radio-clinique et la nécessité de répéter les examens radiographiques d'une articulation douloureuse. En effet, le plus souvent la radiologie est en retard de quelques semaines par rapport à l'apparition de la douleur. Dans de rares cas, les signes radiologiques précèdent de deux à huit semaines le début clinique. Exceptionnellement, l'épisode d'ostéonécrose passe totalement inaperçu du malade.

Ainsi, quelques auteurs ont découvert, à l'occasion d'examens systématiques, des signes radiologiques d'ostéonécrose chez des drépanocytaires hétérozygotes, alors qu'aucune symptomatologie fonctionnelle ne les évoquait.

Laroche, Caquet, Cremer [95] rapportent l'observation d'un Algérien de vingt-huit ans, venu consulter pour des douleurs de la hanche droite ; ce malade, double hétérozygote S/thalassémie (maladie de Silvestroni-Bianco ou micro-drépanocytose), présentait, à côté de lésions cliniques et radiologiques d'ostéonécrose de la tête fémorale droite, un aspect tout à fait inhabituel des articulations sacro-iliaques : sans expression clinique, l'altération des sacro-iliaques se marquait radiologiquement par une irrégularité des deux surfaces articulaires et surtout une condensation des berges osseuses beaucoup plus prononcée et plus étalée sur leur versant iliaque ; l'aspect de la condensation évoquait l'iliite condensante, mais les deux berges sacrée et iliaque participaient au processus et sur leurs deux tiers inférieurs seulement ; par ailleurs, l'absence de douleur spontanée, de douleur nocturne, de syndesmophytose dorso-lombaire, la vitesse de sédimentation normale, le caractère atypique des images radiologiques permettaient d'écarter une spondylarthrite ankylosante.

Bloch-Michel, Cauchoix, Benoist [14] rapportent l'observation d'un homme de trente ans, drépanocytaire hétérozygote, présentant une coxarthrose bilatérale, secondaire à une nécrose aseptique des deux têtes fémorales et une ostéoporose du rachis.

Zumbiehl, Montier, Mauduit, Couture, Quinard [179] rapportent le cas d'un Guadeloupéen, âgé de vingt-trois ans, drépanocytaire hétérozygote, qui présentait une décalcification diffuse du squelette avec, par ailleurs, une fracture pathologique du corps vertébral L2.

Raharison [133] cite l'observation d'un élève infirmier âgé de vingt et un ans, originaire du Niger, hétérozygote S/C, qui présentait cliniquement un raccourcissement du membre supérieur droit portant surtout sur le bras et, à la radiographie, une lyse de la tête humérale droite. Ce malade avait été traité dans l'enfance, dès l'âge de six mois, pour un « rhumatisme articulaire aigu ».

Dans le service du Professeur S. de Sèze, nous avons observé le cas d'un Nigérien, âgé de trente-six ans, drépanocytaire hétérozygote S/A, qui présentait une nécrose bilatérale de la tête fémorale ; sa maladie drépanocytaire, jusque-là latente et ignorée, avait été révélée par un traitement cortisonique (voir l'observation en annexe).

Pour Barton, Cockshott [7], la nécrose aseptique de la tête fémorale est beaucoup plus fréquente dans la drépanocytose hétérozygote S/C que dans la drépanocytose homozygote.

Welfling [171], en 1966, écrit : « Absente dans la forme hétérozygote, la nécrose s'observe au contraire assez souvent (10 % environ) dans la forme homozygote et encore plus souvent dans les formes associant deux hémoglobinoses : par exemple, la forme S/C où elle peut s'observer dans près de la moitié des cas ».

Cette opinion résume celle de nombreux auteurs, à savoir qu'en dehors des formes à double hétérozygotie, la drépanocytose mineure est une affection tout à fait latente. Devant le très faible nombre de cas mondiaux publiés (une centaine environ), alors qu'il existe dans le monde plus de 40 millions de drépanocytaires, on pourrait être conduit à se demander, comme Bloch-Michel, Cauchoix. Benoist [14], si la nécrose de la tête fémorale chez un drépanocytaire hétérozygote S/A ne serait pas une pure coïncidence, indépendante de la drépanocytose. Nous reviendrons sur ce sujet, à propos de l'étiopathogénie des lésions osseuses.

CHAPITRE IV

DIAGNOSTIC DES MANIFESTATIONS OSTEO-ARTICULAIRES DE LA DREPANOCYTOSE

A. — Erreurs à éviter

Deux erreurs sont à éviter : la première, c'est de ne pas penser à la drépanocytose devant un sujet de race noire ; la deuxième, c'est d'attribuer à la maladie toutes les manifestations morbides présentées par un drépanocytaire.

En effet, il convient d'éliminer, selon le tableau :

- le rhumatisme articulaire aigu ;
- la maladie périodique ;
- les arthrites infectieuses : microbiennes et virales ;
- la maladie de Legg-Perthes-Calvé ;
- le glissement épiphysaire de la tête fémorale.

B. — Signes d'orientation

Les signes d'orientation sont surtout d'ordre clinique.

1° La notion ethnique est primordiale. Chez un noir, il faut toujours avoir présente à l'esprit la possibilité d'une anémie à hématies falciformes. Mais il faut savoir que la drépanocytose

n'est pas l'apanage exclusif de la race noire (négroïde ou mélanoderme non négroïde) et que certaines variantes génétiques, en particulier les formes associées à la thalassémie et à l'hémoglobino-
se D peuvent être observées dans les pays du bassin méditerranéen.

2° La drépanocytose ne se manifeste pas uniquement au niveau du squelette. Elle peut, selon une proportion non négligeable de cas, se révéler par des manifestations viscérales bruyantes à type d'infarctus (pulmonaires, spléniques, cardiaques, rénaux, mésentériques), associées à un syndrome d'anémie hémolytique chronique, avec parfois poussées aiguës de déglobulisation.

Ailleurs, les infarctus sont cliniquement latents, mais on peut retrouver, sur les radiographies, les stigmates d'un infarctus viscéral ancien : petite rate calcifiée, cardiomégalie.

Ce dernier signe est d'une grande importance, puisque Ehrenpreis, Schwinger [58], en 1952, dans un travail portant sur 72 cas de drépanocytose, retrouvent l'élargissement global de l'ombre cardiaque dans 91,4 % des cas, contre 75 % de manifestations osseuses diverses. C'est ainsi que les Américains, parmi leurs multiples procédés de dépistage, considèrent l'association d'une cardiomégalie avec des altérations du squelette, chez un sujet de race noire, comme quasi pathognomonique de drépanocytose (Zumbiehl, Mauduit, Montier, Couture, Quinard [179]).

L'absence de splénomégalie est de règle au cours de l'anémie à hématies falciformes et la petite rate fibreuse serait un signe de bonne valeur diagnostique (Vaucel [167]).

Le diagnostic différentiel de l'anémie hémolytique chronique est à faire avec les anémies du paludisme et de l'ankylostomiasse.

C. — Signes de certitude

Les explorations biologiques apportent le diagnostic de certitude, en particulier les tests de falciformation et l'étude de l'hémoglobine par l'électrophorèse.

1° La falciformation doit être recherchée *in vitro* dans le sang prélevé ; trois techniques peuvent être réalisées :

a) *Technique d'Emmel* [59] : mettre une goutte de sang entre lame et lamelle. Luter la lamelle à la paraffine fondue. Placer la lame dans l'étuve à 37°C, en atmosphère humide. Rechercher la falciformation (hématies en faucilles, en bananes, en feuilles de houx) à la première heure, à la vingt-quatrième heure et à la soixante-douzième heure.

b) *Technique de Daland et Castle* [46] : mélanger une goutte de sang avec une goutte récente de bisulfite de sodium à 2 %. La falciformation se produit en quinze à soixante minutes, en laissant le mélange scellé entre lame et lamelle.

c) Ces techniques peuvent être sensibilisées, en plaçant un garrot à la racine du doigt pendant cinq minutes avant de prélever la goutte de sang (Schraver et Waugh [147]).

Alors que chez les drépanocytaires hétérozygotes, la falciformation ne peut être mise en évidence qu'*in vitro*, les hématies falciformes peuvent être observées directement sur frottis colorés dans la drépanocytose homozygote. Ceci, pourtant, n'est pas une règle absolue.

Dans la forme homozygote, outre les hématies déformées, l'examen hématologique révèle :

- l'anémie : le nombre des érythrocytes par mm^3 peut descendre à un million, dans les cas sévères ;
- l'hémolyse : avec augmentation des réticulocytes, forte hyperbilirubinémie, urobilinurie, stercobiline dans les selles, globules rouges nucléés ;
- et la présence de cellules en cible (target-cells) pouvant atteindre 5 à 30 % des éléments.

2° Enfin, l'étude de l'hémoglobine, par *électrophorèse* (sur papier, sur gélose et sur colloïdal à fil alcalin) et *par dosage de la fraction alcalino-résistante de l'hémoglobine* (taux de l'hémoglobine fœtale), apporte un diagnostic précis de l'état homozygote ou hétérozygote de la drépanocytose. Le pronostic diffère selon l'une ou l'autre forme génétique.

3° En Afrique, et en général dans les pays à indice drépanocytaire élevé, l'enquête familiale n'est pas à négliger. Ailleurs, elle n'est plus indispensable depuis qu'on a la possibilité d'identifier les hémoglobines par électrophorèse et de rechercher leur solubilité. En tout cas, elle est difficile, voire impossible chez les sujets de race noire vivant dans les pays européens.

4° Dernière notion importante fournie par le laboratoire : *l'hyperuricémie*. Elle n'apparaît qu'à partir de l'adolescence, se voit dans toutes les formes génétiques de la drépanocytose. En rapport avec le degré de l'hémolyse, elle doit attirer l'attention lorsqu'elle survient chez un sujet noir (Gold, William [66]). Elle donne parfois lieu à des manifestations goutteuses (Houli, Silveira, Da Silva [79]); en fait, elle évolue le plus souvent sans goutte, malgré des taux parfois élevés : c'était le cas du malade dont nous présentons l'observation : au cours de son hospitalisation, son uricémie, mesurée par deux fois, avait atteint les taux de 76 mg/litre et 74 mg/litre. Son interrogatoire ne retrouva aucun antécédent de douleurs articulaires, ni de coliques néphrétiques.

CHAPITRE V

PATHOGENIE DES LESIONS OSTEO-ARTICULAIRES DE LA DREPANOCYTOSE

Deux processus interviennent dans la constitution des lésions ostéo-articulaires de la drépanocytose : l'hyperplasie médullaire et l'agglutination intra-capillaire des hématies falciformes. La surinfection microbienne, le plus souvent à salmonelles, peut modifier les lésions ainsi constituées dans certains cas.

A. — Hyperplasie érythroblastique médullaire

Comme dans toutes les anémies hémolytiques constitutionnelles, la pathogénie des lésions osseuses au cours de la drépanocytose est attribuée à l'hyperplasie érythroblastique médullaire. C'est à ce mécanisme qu'on attribue, en particulier, la constitution des anomalies crâniennes caractéristiques. Il est responsable de la décalcification diffuse, et de l'élargissement du canal médullaire, car l'hyperplasie des lacs médullaires s'effectue aux dépens du nombre et de l'épaisseur des travées calcifiées.

B. — Agglutination des hématies et troubles circulatoires

Le deuxième facteur est la « gélification » de l'hémoglobine dans l'érythrocyte, secondaire à toute cause d'anoxie relative, et déterminant une falciformation *in vivo* qui peut être brutale et plus ou moins importante. Ce phénomène a deux conséquences : d'une part, le raccourcissement considérable de la vie des hématies (anémie hémolytique), et d'autre part, l'agglutination intra-capillaire d'hématies déformées occasionnant des microthromboses capillaires, cause des infarctus viscéraux et osseux. Cet accident vasculaire a une conséquence osseuse d'autant plus marquée qu'il existe une décalcification accentuée liée à l'hyperplasie médullaire (Lejeune, Noël, Fries, Creyssel, Morel [101]).

Sherman [154] a montré dans la pathogénie des lésions ostéo-articulaires, l'importance des hémorragies sous-chondrales et intra-osseuses secondaires à la nécrose des parois capillaires et des lésions de synovite proliférative. Elles seraient responsables de manifestations articulaires rappelant celles des arthropathies hémophiliques.

C. — Infections microbiennes

Un problème est soulevé par les germes en cause dans les ostéomyélite drépanocytaires. Si dans de très rares cas, les staphylocoques, les streptocoques sont accusés, dans la majorité des cas, les germes incriminés sont les salmonelles. Et pourquoi ?

Guérineau, Grelier [70], à Dakar, en 1963, ont tenté d'expliquer le déterminisme de ces ostéomyélites à salmonelles par le tropisme marqué de ces microbes vis-à-vis du tissu osseux nécrosé. Ces germes envahiraient la circulation générale à la faveur des microthromboses intestinales.

Par ailleurs, Orsini, Raybaud, Sagnet, Perquis [124] de Brazzaville, et Huet, Sebag, Ben Brahen, Farnat [80] de Tunis, constatent que les infections à salmonelles sont particulièrement fréquentes dans les régions où les ostéites à salmonelles ont été signalées chez les drépanocytaires.

D. — Ostéonécrose de la tête fémorale

La fréquence de la nécrose aseptique de la tête fémorale pose un dernier problème ; en effet, elle est très faible chez le noir drépanocytaire : le nombre actuel de cas mondiaux est de l'ordre d'une centaine ; or, il existe, dans le monde, plus de 40 millions de drépanocytaires. Par ailleurs, les auteurs exerçant dans les pays à forte densité drépanocytaire ne présentent que quelques cas, tels Cockshott [40] à Ibadan (Nigéria), ou Pieters et Lambotte [130] à Elizabethville (Congo). Seul Golding [67], à la Jamaïque, a pu réunir le chiffre record de 19 cas. Les 3 observations de Nosny et Perquis [120] ont dû être recherchées, pendant deux ans, dans un centre hospitalier à grand débit. Le pourcentage avancé de 10 à 12 % d'ostéonécrose aseptique de la tête fémorale chez les drépanocytaires n'est donc certainement pas valable pour la forme hétérozygote (S/A) qui, dans certains pays africains, atteint plus de 20 % de la population.

La pathogénie invoquée à l'origine de cette manifestation osseuse fait intervenir une lésion vasculaire et thrombosante des artères de la tête fémorale. Ce phénomène entre donc dans le cadre de la pathogénie générale de l'affection et fait appel essentiellement au phénomène de la falciformation *in vivo*.

Mais s'il en était ainsi, si la pathogénie de cette lésion était strictement superposable à celle des autres localisations osseuses, qui sont très nombreuses, on s'explique mal que l'ostéonécrose aseptique de la tête fémorale soit si rarement rencontrée. Elle devrait avoir une fréquence comparable à celles des lésions aiguës de la drépanocytose qui peuvent survenir chez 80 % des homozygotes (S/S).

On est donc conduit à penser, ou bien qu'il s'agit de la simple coïncidence d'une ostéonécrose banale survenue chez un drépanocytaire, ou bien que le phénomène de falciformation ne fait qu'ajouter son effet à d'autres circonstances favorisantes locales (stase, malformation du réseau vasculaire local) ou générales (hyperuricémie, traitement cortisonique prolongé à fortes doses). Cette hypothèse a été soulevée par plusieurs auteurs (Bloch-Michel, Cauchoix, Benoist [14], Welfling [171]).

CHAPITRE VI

TRAITEMENT DES MANIFESTATIONS OSTEO-ARTICULAIRES DE LA DREPANOCYTOSE

Nous envisagerons successivement les principes généraux utiles dans tous les cas, et les problèmes particuliers posés par certaines lésions ostéo-articulaires.

A. — Principes généraux

Le traitement des ostéopathies drépanocytaires vise :

- 1° Avant tout, à prévenir les accidents de la drépanocytose, en évitant toute cause d'anoxie.
- 2° À soulager la douleur.
- 3° À réduire et contenir les fractures et les déformations osseuses.
- 4° À enrayer une infection microbienne éventuelle.

Dans les formes bénignes, les antalgiques courants associés à l'immobilisation, sans ou avec plâtre, peuvent suffire à soulager les malades et à écourter la poussée évolutive.

Dans les formes graves, l'immobilisation plâtrée reste l'acte thérapeutique le plus important. Le repos est l'élément de base du traitement. Les transfusions sanguines seront répétées à la demande, de préférence à l'aide d'hématies déplasmatisées.

Contre l'infection microbienne, l'antibiothérapie doit être sélective et basée sur les résultats de l'antibiogramme.

C'est surtout vers la prévention des accidents de la drépanocytose majeure que doivent être orientés les efforts. La plupart des procédés proposés pour éviter la falciformation ou l'hémolyse se sont révélés inefficaces ou inapplicables : oxygénothérapie, acétazolamide, diamino-diphényl-sulfone, alcalinisation, bleu de méthylène, corticoïdes, adrénaline, phénothiazine, vaso-dilatateurs, anti-coagulants...

En plus des transfusions effectuées sous surveillance clinique et hématologique régulière, il faut éviter toutes les causes d'hypoxie et toutes les agressions qui mettent l'organisme dans un état de moindre défense : voyages aériens, fatigue prolongée, garrot, anesthésie générale...

B. — Problèmes particuliers à discuter soigneusement

1° La conduite à tenir devant une fistule dépend de sa cause ; elle peut être en rapport avec un foyer d'ostéite peu important ou due à une collection mal évacuée. Une simple mise à plat avec curetage a minima sous anesthésie locale peut suffire.

Cependant, les fistules sont souvent entretenues par un séquestre ; celui-ci peut s'éliminer spontanément par la fistule ou être facilement extirpable par une courte incision sous anesthésie locale. Mais le plus souvent, l'ablation de ces séquestres nécessite une intervention longue, difficile et hémorragique. Il sera alors préférable de s'abstenir, d'user de patience et parfois ce séquestre sera réincorporé dans le processus reconstructif de l'os.

2° Les fractures pathologiques doivent être réduites et immobilisées. Muret, Amalou [115] utilisent le plus souvent l'extension continue dans les localisations du membre inférieur suivie d'immobilisation plâtrée.

3° Les nécroses aseptiques de la tête fémorale posent des problèmes différents selon le stade évolutif de la lésion. Quand la

nécrose est découverte à son extrême début, la mise au repos de l'articulation coxo-fémorale par le port d'une ou de deux cannes pendant six mois à un an peut arrêter son évolution. Vue plus tard, elle nécessite une discussion médico-chirurgicale approfondie. C'est en fait le problème chirurgical de toutes les nécroses aseptiques de la tête fémorale : pose d'une cupule ajustée ou ostéotomie varisante de Pauwels pour faire porter l'appui sur une zone de cartilage restée intacte.

Au total, le traitement médico-chirurgical des manifestations ostéo-articulaires de la drépanocytose ne peut être que palliatif. Cette maladie résultant d'une tare grave, reste encore hors de toute ressource thérapeutique quant à sa responsabilité hématologique.

En milieu à indice drépanocytaire élevé, la meilleure prévention serait de rechercher systématiquement l'état falciforme et d'interdire ou simplement déconseiller l'union entre deux hétérozygotes.

CHAPITRE VII

OBSERVATION

Voici l'observation d'un malade hospitalisé dans le Service du Professeur S. de Sèze, Clinique de Rhumatologie à l'Hôpital Lari-boisière.

M. Dji... Seyni, trente-six ans, Nigérien, exerçant la profession de rédacteur principal de banque à Niamey (Niger), pesant 67 kg pour 1,85 m, entre dans le service le 8 janvier 1969 avec le diagnostic de « drépanocytose hétérozygote et nécrose aseptique de la tête fémorale bilatérale ».

Histoire de la maladie :

Début en 1965 d'une dermite érythémato-squameuse œdémateuse, suintante, prurigineuse au pied droit. Cette dermite récidive à intervalles réguliers de 1965 à 1968, mais ce n'est qu'en 1968 qu'est utilisée la cortisonothérapie par voie générale. Le malade reçoit alors pendant quatre mois 20 mg par jour de prednisone (cortancyl), de mai à août 1968.

En août 1968, début de l'affection actuelle par des douleurs de la hanche droite, puis quarante-huit heures plus tard de la hanche gauche, ceci en bonne santé apparente, sans pyrexie. Les douleurs vont en croissant progressivement d'août à novembre 1968.

Depuis novembre 1968, les douleurs sont vives, bilatérales, diurnes et nocturnes, limitant le périmètre de marche du malade à environ 200-300 mètres, s'accompagnant d'une insomnie et d'un amaigrissement de 6 kg. Le malade est hospitalisé un mois à Niamey où est découvert une drépanocytose hétérozygote avec un test de falciformation fortement positif (90 % d'hématies falciformes). Durant la même hospitalisation, on découvre à la radiographie une nécrose bilatérale de hanche. Le malade est alors adressé dans le Service du Professeur de Sèze.

Antécédents familiaux :

Nigérien, de race noire, marié et père d'une petite fille de cinq mois chez laquelle on vient de découvrir une drépanocytose hétérozygote.

Rien à signaler par ailleurs : pas d'accès douloureux viscéraux, pas d'antécédents douloureux ostéo-articulaires, pas de coliques néphrétiques.

Examen clinique à l'entrée dans le Service :

Bon état général.

Les seules articulations touchées sont les coxo-fémorales où il existe une limitation importante de la flexion des deux côtés, mais surtout à droite (inférieure à 60 degrés), et des rotations qui sont presque nulles. On note par ailleurs des points douloureux sur les grands trochanter, des deux côtés.

Le périmètre de marche est de 200-500 mètres.

On ne découvre ni hépato-splénomégalie, ni ganglions perceptibles, ni ulcère de jambe.

Examens complémentaires pratiqués pendant le séjour dans le Service :

1) *Radiologie* : les clichés confirment le diagnostic de nécrose bilatérale de hanche (clichés 1 à 3); la radiographie thoracique montre une image normale : il n'y a pas de cardiomégalie.

2) Biologie :

- Test de falciformation très positif : 90 %.
- Electrophorèse de l'hémoglobine : 50 % d'hémoglobine S et 50 % d'hémoglobine A : drpanocytose hétérozygote S/A.
- Vitesse de sédimentation : 1 heure = 70 mm ; 2 heures = 90 mm.
- Azotémie : 0,20 g/l.
- Glycémie : 0,96 g/l.
- Cholestérol total : 2,78 g/l.
- Uricémie : 76 mg/l ; 74 mg/l à un second examen.
- Lipides : 7,80 g/l.
- Triglycérides : 1,90 g/l.
- Fer sérique : 90 /ml.
- Saturation de la sidérophylle : 25 %.
- Protidémie : 74 g/l.

Evolution dans le Service :

Il s'agit d'un malade présentant une nécrose aseptique des deux têtes fémorales, apparue à la suite d'une cortisonothérapie à fortes doses pendant quatre mois sur terrain fragilisé par une drépanocytose hétérozygote.

Toute la discussion a été thérapeutique ; finalement, l'attitude adoptée est celle d'une intervention bilatérale consistant en une résection des séquestres avec pose d'une cupule ajustée sur chaque tête fémorale.

Le malade est alors adressé dans le Service du Professeur Merle d'Aubigné en vue de pratiquer ces deux interventions.

Intervention chirurgicale pratiquée par le Docteur M. Kerboul :

Deux interventions à trois semaines d'intervalle :

1) *Premier compte rendu opératoire* (26 février 1969) : intervention sur la coxo-fémorale droite.

« Nécrose extrêmement étendue qui exclut toute possibilité d'amélioration par une ostéotomie quelconque.

« Sous un cartilage décollé, on trouve un volumineux séquestre fixé en profondeur.

« Il a été pratiqué des forages multiples de ce séquestre dans l'espoir de favoriser sa revascularisation. Coiffage de la tête par une cupule ajustée qui s'adapte parfaitement au cotyle. »

2) *Deuxième compte rendu opératoire* (16 avril 1969) : intervention sur la coxo-fémorale gauche.

« Séquestre moins volumineux et partiellement fragmenté.

« Excision de ce fragment libre ; le fragment adhérent en profondeur est laissé en place après y avoir pratiqué deux forages à visée de revascularisation.

« Cupule ajustée. »

Suites opératoires sans histoire.

Articulations indolores et mouvements indolores et d'amplitude pratiquement normale.

Maison de rééducation.

Visite de contrôle dans le Service (9 septembre 1969) :

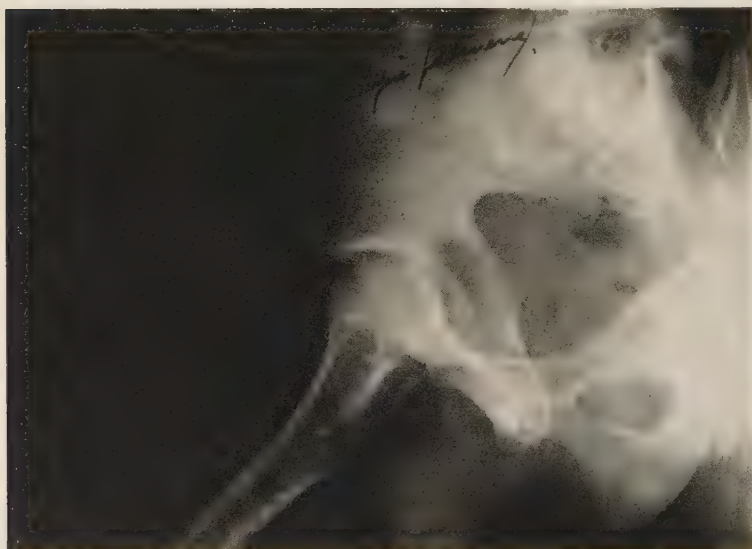
Le résultat des interventions est remarquable. M. Dji... ne souffre pas, ni à droite ni à gauche ; il peut marcher dix minutes sans cannes ; le périmètre est illimité avec les deux cannes anglaises.

L'examen de la mobilité passive donne les résultats suivants :

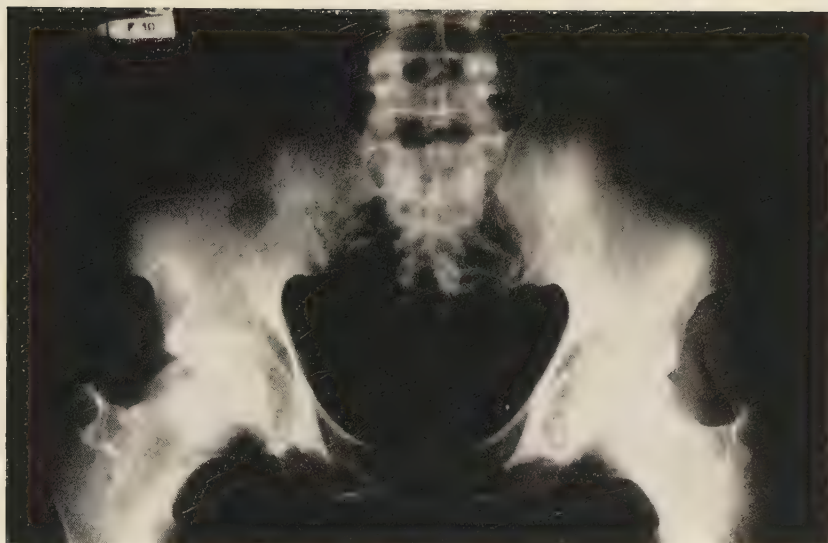
<i>Mouvements</i>	<i>Côté droit</i>	<i>Côté gauche</i>
Flexion	100°	100°
Extension	5°	5°
Abduction	55°	60°
Adduction	10°	20°
Rotation externe	20°	20°
Rotation interne	0	0



Cliché n° 1 (pris en décembre 1968, à l'hôpital de Niamey ; bassin de face). L'ostéonécrose aseptique de la tête fémorale droite est évidente : la tête est irrégulièrement condensée avec un aplatissement net à la partie supéro-externe du contour céphalique. L'interligne articulaire a conservé son épaisseur normale ; le cotyle est intact. À gauche : l'ostéonécrose ne peut être que soupçonnée devant une condensation irrégulière, « pommelée », siégeant à la jonction de la tête et du col ; le diagnostic sera fait par le cliché de profil (voir cliché n° 2).



Cliché n° 2 (pris en décembre 1968, à l'hôpital de Niamey). Cliché en « oblique postérieure » de la hanche gauche. Variante du « profil chirurgical », cette incidence permet le diagnostic en mettant en évidence, dans la partie antéro-externe du contour céphalique, une image de dissection en « coquille d'œuf » de l'os sous-chondral.



Cliché n° 3 (pris à l'arrivée dans le Service du Professeur S. de Sèze). Le diagnostic d'ostéonécrose aseptique bilatérale est à présent évident. La tête fémorale droite est nettement ovalisée avec un aplatissement important de la partie supérieure du contour céphalique. Noter que la hauteur du cartilage articulaire est toujours conservée. Sur la tête fémorale gauche, le contour céphalique est « décroché » à sa partie supérieure, réalisant l'image en « effondrement de terrain ».

CONCLUSIONS

I. — La drépanocytose, ou anémie à hématies falciformes, est une *affection héréditaire et familiale* dont la tare se transmet comme un caractère dominant et autosomique ; elle touche *essentiellement la race noire*, mais n'en est pas l'apanage exclusif, puisqu'on la retrouve par foyers dans certaines populations blanches du bassin méditerranéen.

II. — Cette affection a été individualisée par la découverte des hématies falciformes et la reproduction *in vitro* du *phénomène de falciformation*, sous l'influence d'une atmosphère pauvre en oxygène ou d'un réducteur chimique. Elle est mieux connue depuis la mise en évidence de *l'hémoglobine anormale S* et de ses multiples variantes génétiques, grâce à l'électrophorèse de l'hémoglobine.

III. — *La drépanocytose majeure*, forme homozygote, se manifeste dès la première enfance, constamment, bruyamment et sévèrement, tant pour lésions ostéo-articulaires que pour les infarctus viscéraux et les complications infectieuses. La mortalité est très lourde et, en milieu africain, moins de 1 % des drépanocytaires majeurs atteignent l'âge adulte. *Chez le nourrisson*, les os atteints sont classiquement les petits os tubulaires des mains et des pieds, avec cliniquement un gonflement douloureux et, radiologiquement, des images du type *spina ventosa*. *Chez l'enfant de plus de deux ans*, l'atteinte osseuse peut donner soit des manifestations simulant le rhumatisme articulaire aigu, soit des altérations osseuses domi-

nées par l'ostéomyélite à salmonelles. Chez l'adulte, le polymorphisme symptomatique est très marqué : arthrites, myosites, décalcifications, fractures spontanées, inégalité de longueur des membres, ostéonécroses aseptiques, arthroses secondaires.

IV. — *La drépanocytose mineure*, hétérozygote, comprend deux formes d'inégale gravité :

- *La forme à hétérozygotie simple* (S/A) : toutes ses manifestations, notamment ostéo-articulaires, restent habituellement latentes jusqu'à l'adolescence, voire pendant toute la vie. Elles se résument pratiquement aux seules ostéonécroses aseptiques. C'est une affection très bénigne, si l'on considère la rareté des cas publiés par rapport aux 40 millions d'individus qui en sont atteints dans le monde.
- *La forme à double hétérozygotie* (S/C, S/D, S/thalassémie, etc.) ; ces variantes génétiques peuvent donner lieu à toutes les manifestations de la drépanocytose majeure, mais avec une moindre gravité si l'on considère l'âge de début, la fréquence des atteintes, leur degré, leurs complications, leur taux de mortalité.

Dans les deux formes d'hétérozygotie, on retrouve cependant avec une égale fréquence l'*hyperuricémie* qui apparaît après la puberté ; liée à l'hyperhémolyse chronique, elle existe le plus souvent sans goutte ; on ne peut encore dire si elle joue un rôle effectif dans la détermination des ostéonécroses.

V. — Trois mécanismes peuvent expliquer toutes les manifestations de la drépanocytose :

- *L'hyperplasie médullaire érythroblastique* est commune à toutes les anémies hémolytiques ; elle se fait aux dépens des travées osseuses et est responsable de la décalcification et des fractures spontanées.
- *Les microthromboses capillaires* dues à l'agglutination des hématies falciformes, sont responsables des nécroses osseuses ainsi que des infarctus viscéraux.

— *L'infection des foyers nécrotiques* conduit aux ostéomyélites, aux abcès viscéraux aux septicémies ; les germes les plus souvent en cause étant les salmonelles.

VI. — Parmi les *facteurs déclenchants* des poussées de la maladie, il faut retenir *l'anoxie* (voyages aériens, séjours en montagne, mais aussi affections dyspnéisantes, anesthésie générale, accouchement). *La cortisonothérapie* au long cours est un grand facteur d'ostéonécrose.

VII. — *Sur le plan du diagnostic*, deux erreurs sont à éviter : ne pas penser à la drépanocytose devant un sujet de race noire, d'une part ; d'autre part, en face d'un drépanocytaire connu, méconnaître un authentique rhumatisme articulaire aigu, un paludisme, une ankylostomiase. Le diagnostic positif fortement évoqué par la notion ethnique et familiale et par les signes de la maladie, ne peut être affirmé que par les *examens hématologiques spécifiques*.

VIII. — *Du point de vue thérapeutique*, en plus du traitement symptomatique habituel (repos, antalgiques, antibiotiques, transfusions...), chaque cas pose des problèmes particuliers, notamment chirurgicaux. En fait, le traitement doit être avant tout prophylactique pour éviter les accidents dus à l'ignorance du malade, ainsi que les accidents iatrogènes.

IX. — Pour terminer, nous soulignerons *trois notions pratiques* :
— La drépanocytose majeure correctement suivie est compatible avec une existence sensiblement normale.
— Chez un noir, il faut toujours penser à la drépanocytose.
— Chez un blanc, en présence d'un signe évocateur, le diagnostic ne doit pas être rejeté *a priori*.

Vu, le Doyen :
BROUET

Vu, le Président de Thèse :
DE SEZE

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

1. ALDIGHERI (R.). — La maladie à hématies falciformes. (*Thèse*, Paris, 1949.)
- 1 bis. ALLISON (A.C.). — Protection afforded by sickle cell trait against subtertian malarial infection. (*Brit. Med. J.*, 1954, 4857 : 290-294.)
2. ALLUIS (J.). — L'incidence pathologique éventuelle de la sicklémie. (*Thèse*, Marseille, 1953, n° 95.)
3. ALMKLOW (J.R.), HANSEN (A.E.), SCHNEIDER (M.). — Long bone involvements in sickle cell anemia. (*Pediatrics*, 1950, 5 : 204.)
4. ANDRÉ (R.), DREYFUS (B.) et MALESSENET (R.). — Etude des hémoglobinoopathies. (*B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1962, 113 : 896-898.)
5. ANDRIANAIVO (P.A.). — Deux cas pseudo-rhumatismaux d'anémie hémolytique à hématies falciformes. (*Thèse*, Paris, 1964, n° 989, 43 p., bibliogr.)
6. ATTAL (C.). — Les formes osseuses de la drépanocytose chez l'enfant. (*Entretiens de Bichat*, « Médecine », 1963, 139-142.)
7. BARTON (C.J.), COCKSHOT (W.P.). — Bone changes in hemoglobin SC disease. (*Am. J. Roentgen.*, 1962, 88 : 523-532.)
8. BAUER (J.), FISHER (L.J.). — Sickle cell disease with special regard to its non-anemic variety. (*Arch. Surgery*, 1943, 47 : 553-563.)
9. BECKER (J.A.). — Hemoglobin SC disease. (*Am. J. Roentgen.*, 1962, 88 : 503-511.)
10. BENHAMOU (E.). — Le diagnostic des hémoglobines. (*Rev. Prat.*, 1956, 15.)
11. BÈZES (H.). — Lésions osseuses de la drépanocytose et de ses variantes génétiques. (*E.M.C.*, « Radiologie », 1965, bibliogr.)

12. BISMUTH (V.), BENACERRAF (R.). — Etude radiologique des manifestations osseuses des anémies hémolytiques héréditaires. II. La drépanocytose. Les autres hémoglobinopathies. Les anémies hémolytiques non sphérocytaires. (*Ann. Radio.*, 1967, 10 : 723-736.)
13. BLAQUIÈRES (N.). — Etude systématique de la répartition de la sicklanémie et étude clinique de la sicklanémie en Guinée française. (*Thèse*, Bordeaux, 1958.)
14. BLOCH-MICHEL (H.), CAUCHOIX (J.), BENOIST (M.). — Drépanocytose révélée par une coxopathie. (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1962, 113 : 840-842.)
15. BOUKHRIS (R.). — A propos de 2 cas d'hémoglobinose SC observés à Tunis. (*Thèse*, Paris, 1965.)
16. BOURREL (P.), BRENOT (G.), PIQUARD (B.). — Ostéomyélites, myosites et drépanocytoses. A propos d'une série de 52 observations. (*Méd. Afr. Noire*, 1967, 14 : 345-348.)
17. BRUGSCH (H.G.) and GILL (D.). — Polyarthrititis in sickle cell anemia. (*New Engl. J.M.*, 1944, 231 : 291-292.)
18. BRUMPT (L.C.), BRUMPT (V.). — Résistance au paludisme et hémoglobines anormales, en particulier H.b.E. (*Bull. Soc. Patho. Exot.*, 1958, 2 : 217-224.)
19. BRUMPT (L.C.), BENRACHID (S.). — Les hémoglobinopathies. (*Rev. Prat.*, 1965, 15 : 3073-3083.)
20. BULLOUGH (P.G.), KAMBOLIS (C.P.), MARCOVE (R.C.). — Bone infarctions not associated with caisson disease. (*J. Bone Joint Surg.*, 1965, 47 : 477-491.)
- 20 bis. BURCH (J.E.). — Paratyphoid osteomyelitis. (*South Med. J.*, 1949, 42 : 135-142.)
21. CABANNES (R.), DUZER (A.), PORTIER (A.), MASSONAT (J.), SENDRA (C.), BUHR (J.L.). — Hémoglobines anormales chez l'Algérien musulman. Bilan statistique de deux années d'études portant sur 1.877 hémogrammes. (*Sang*, 1956, 27 : 580-586.)
22. CABANNES (R.). — Bases biochimiques modernes de la génétique des hémoglobines humaines. (*Thèse Sciences*, Toulouse, 1962.)
23. CAFFEY (J.). — The skeletal changes in the chronic hemolytic anemia (erythroblastic anemia, sickle-cell anemia and chronic hemolytic icterus). (*Amer. J. Roentgen.*, 1937, 37 : 293-324.)

24. CARAYON (A.), PERQUIS (P.), PLASSART (H.), COURBIL (J.L.), OUDART (J.L.). — Treize cas de falciformations avec lésions osseuses. Pouvoir destructif de divers germes. (*Bull. Soc. Méd. Afr. Noire de Langue Franç.*, 1966, 11 : 93-99.)
25. CARRINGTON (H.T.), FERGUSON (A.D.), SCOTT (R.B.). — Studies in sickle cell anemia. XI. Bone involvement simulating aseptic necrosis. (*Am. J. Dis. Child.*, 1958, 95 : 157-163.)
26. CARROL (D.S.), EVANS (J.W.). — Roentgen findings in sickle cell anemia. (*Radiology*, 1949, 53 : 834-845.)
27. CARROL (D.S.). — Roentgen manifestations of sickle cell disease. (*South. Med. J.*, 1957, 50, 12 : 1486-1490.)
28. CHAPTAL (J.), JEAN (P.), IZARN (P.), EMBERGER (J.M.), ROBINE (Mme M.), NAVARRO (M.). — Association à la drépanocytose d'une thalassémie probable dans une famille sénégalaise. (*Montp. Méd.*, 1961, 60 : 33-34.)
29. CHARMOT (G.), REYNAUD (R.). — Anémie drépanocytaire avec paralysie spasmodique, lésions hépatiques et altérations osseuses. (*Méd. Trop.*, 1957, 17 : 826-839.)
30. CHARMOT (G.) et REYNAUD (R.). — Essais de traitement de l'anémie drépanocytaire par l'acétazolamide. A propos de 10 observations. (*Bull. Soc. Path. Exot.*, mai-juin 1958, 438-443.)
31. CHARMOT (G.), MONTFORT (J.), AUBERT (J.), RAVISSE (P.). — Anémie drépanocytaire et ostéomyélite à salmonelles : 4 observations. (*Bull. Soc. Méd. A.O.F.*, 1958, 8 : 340-343.)
32. CHARMOT (G.), MONTFORT (J.), REYNAUD (R.), CHARMOT (Mme E.). — Les altérations osseuses dans la drépanocytose chez l'enfant. (*Arch. Fr. Pédiatr.*, 1959, 16 : 115-121.)
34. CHARMOT (G.). — Les hémoglobinoses. (*Méd. Trop.*, 1963, 23 : 15.)
35. CHARMOT (G.), ANDRÉ (L.T.). — Notions récentes sur les hémoglobino-pathies. (*Méd. Trop.*, 1964, 24 : 243-249.)
36. CHARMOT (G.), DUCLOUX (M.), DUCLOUX (J.M.), CARBON (M.). — Les lésions osseuses de la drépanocytose. (*J. Radiol. Electr.*, 1966, 47 : 830-831.)
37. CHÉRIF (M.). — Aspects cliniques et hématologiques de la thalasso-drépanocytose. A propos de 3 cas : découverte dans une famille marocaine. (*Thèse*, Montpellier, 1968.)

38. CHUNG (S.M.K.), RALSTON (E.L.). — Necrosis of the femoral head associated with sickle-cell anemia and its genetic variants. A review of the literature and study of 13 cases. (*J. Bones Joint Surgery*, 1969, 51A : 33-58.)
39. CLARKE (F.). — Sickie-cell anemia in the white race with report of two cases. (*Nebraska State Med. J.*, 1933, 18 : 376-379.)
40. COCKSHOTT (W.P.). — Hemoglobin SC disease. (*J. Fac. Radiol.*, London, 1958, 9 : 211-216.)
41. COOLEY (T.B.), WITWER (E.R.), LEE (P.). — Anemia in children : with splenomegaly and peculiar changes in the bones. Report of cases. (*Am. J. Dis. Child.*, 1927, 34 : 347-363.)
42. COOLEY (J.B.), LEE (P.). — The sickle cell phenomenon. (*Am. J. Dis. Child.*, 1929, 38 : 103-106.)
44. COOLEY (J.C.), PETERSON (W.C.), ENGEL (C.E.), JERNIGAN (J.P.). — Clinical triad of massive splenic infarction, sickle cell trait and high altitude flying. (*J.A.M.A.*, 1954, 154, 2 : 111-113.)
45. CRAIN (D.C.). — Interphalangeal osteoarthritis. (*J.A.M.A.*, 1961, 175, 12 : 1049-1053.)
46. DALAND (G.A.), CASTLE (W.B.). — A simple and rapid method for demonstrating sickling of the red blood cells. Thse use of reducing agents. (*J. Lab. Clin. Med.*, 1948, 33/9 : 1082-1088.)
47. DANFORD (E.A.), MARR (R.), ELSEY (E.C.). — Sickie cell anemia with bone changes. (*Am. J. Roentgen.*, 1941, 45 : 223.)
48. DESBIOLLES (N.). — Les manifestations ostéo-articulaires de la drépanocytose. (*Thèse*, Lyon, 1962, 87 p., dactyl.)
49. DESSE (G.). — Nouveaux cas de crânes en « poils de brosse ». (*Rev. du Rhum.*, 1951, 1 : 44-46.)
50. DEIBERT (M.R.), KIRK (R.). — Roentgen changes in sickle cell anemia. (*Am. J. Roentg.*, 1959, 82 : 501-504.)
51. DIGGS (L.W.), PULLIAM (H.N.), KING (J.C.). — The bone changes in sickle cell anemia. (*South. Med. J.*, 1937, 30 : 249-253.)
52. DOURY (P.). — Ostéonécrose aseptique de la tête fémorale et drépanocytose chez une marocaine. (*Sem. Hôp. Paris*, 1970, 46, 3 : 204-209.)
53. DOURY (P.), BAUMES (R.M.), CALVET (G.), CHÉRIF (M.), VERNES (A.), DUVALDESTIN (P.). — Drépanocytose et thalasso-drépanocytose. A propos de 14 cas dans une famille marocaine. (*Maroc Méd.*, 1969, 49 : 92-102.)

54. DUCLOUX (J.M.), JOUFFROY (J.), DUCLOUX (M.), COUROUGE (F.), SAMZUN (B.). — Les aspects radiologiques des lésions osseuses de la drépanocytose. (*Soc. Méd. Milit. Franç.*, 1964, 5 : 199-203.)
55. DUCLOUX (J.M.), DUCLOUX (M.), JOUFFROY (J.). — L'os drépanocytaire. (*Méd. Tropicale*, 1965, 5 : 1-13.)
56. DUCLOUX (J.M.), GARRETAL (L.), DEBONNIÈRE (Ch.), BOCQUET (M.), DUCLOUX (M.). — Les dystrophies osseuses d'origine drépanocytaire. (*Ann. Radiol.*, 1969, 12, n° 1-2 : 31-42.)
57. EBOKO-EBELLÉ (S.). — Tentatives et perspectives thérapeutiques au cours de la drépanocytose. (*Thèse*, Paris, 1963, 59 p., dactyl.)
58. EHRENPREIS (B.), SCHWINGER (H.N.). — Sick cell anemia. (*Am. J. Roentgen.*, 1952, 68 : 28-36.)
59. EMMEL (V.E.). — Study about erythrocytes in one case of severe anemia with elongated and sickle-shaped red blood cells. (*Arch. Int. Med.*, 1917, 20 : 586-598.)
60. FANCHIN (C.). — L'anémie à hématies falciformes. A propos de 63 observations. (*Thèse Méd.*, Marseille, 1959.)
61. FOURQUET (R.). — Dystrophie falciforme des hématies. Les syndromes sicklémiqes. (*Thèse Méd.*, Bordeaux, 1952, 214 p.)
62. GIRAUD (P.), ORSINI (A.), MANGIAPAN (Th.), LE POUILLAIN (R.). — La drépanocytose. (*Ann. Pédiatrie*, 1957, 9 : 3089-3100.)
63. GIRAUD (P.), ORSINI (A.) et MANGIAPAN (T.). — La thalasso-drépanocytose. (*Ann. Pédiatrie*, 1959 : 271-278 et 1105-1111.)
64. GIRAUD (P.), ORSINI (A.), COIGNET (J.). — La drépanocytose. (*Médecine Infantile*, janvier 1960, 67 (1), 29-35.)
65. GIRAUD (P.), ORSINI (A.), COIGNET (J.), RAPEZZI (L.). — Etude de l'index drépanocytaire chez les Nord-Africains. (*Marseille Méd.*, 1961, 2 : 153-155.)
66. GOLD (M.S.), WILLIAMS (J.C.). — Sick cell anemia and hyperuricemia. (*J. Am. Med. Ass.*, 1968, 206 : 1572-1574.)
67. GOLDING (J.S.). — The bone changes in sickle-cell anemia. (*Annals of Roy. Coll. Surg. Engl.*, 1956, 19 : 296-315.)
68. GOLDING (J.S.), MAC'IVER (J.E.), WENT (L.N.). — The bone changes in sickle-cell anemia and its genetic variants. (*J. Bone Joint Surgery*, 1959, 41B : 711-718.)

69. GRAHAM (G.S.). — A case of sickle cell anemia with necropsy. (*Arch. Int. Med.*, 1924, 34 : 778.)
70. GUÉRINEAU (P.), GRELLIER (L.). — Ostéomyélite à salmonelles et drépanocytose. (*Méd. Trop.*, 1963, 23, 541-547.)
71. HAHN (E.V.) et GILLESPIE (E.B.). — Sickle cell anemia. (*Arch. Int. Med.*, 1927, 39 : 233-254.)
72. HARVIER (P.), BRUMPT (L.), LAVERGNE (H.), ALDIGHERI (R.). — Anémie drépanocytaire et ulcère de jambe. (*Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 1949, 164-172.)
73. HENDERSON (A.B.). — Sickle cell anemia. Clinical study of 54 cases. (*Am. J. Med.*, 1950, 9 : 757-765.)
74. HENKIN (W.A.). — Collapse of the vertebral bodies in sickle cell anemia. (*Am. J. Roentg.*, 1949, 62 : 395-401.)
75. HERRICK (J.B.). — Peculiar elongated and sickle shaped red corpuscles in a case of severe anemia. (*Arch. Int. Med.*, 1910, 6 : 517-521.)
76. HEUSE (G.A.). — La drépanocytose : état actuel de la recherche et contribution à la biologie des noirs sicklémiqes. (*Méd. Trop.*, 1956, 16/6 : 759-785.)
78. HOOK (E.W.), CAMPBELL (C.Q.), WEENS (H.S.), COOPER (G.R.). — Salmonella osteomyelitis in patients with sickle-cell anemia. (*New England J.M.*, 1957, 9 : 403-407.)
79. HOULI (J.), SILVEIRA (H.A.), DA SILVA (J.S.). — Goutte secondaire à l'anémie hémolytique. Présentation d'un cas. (*Rev. Rhum.*, 1962, 29 : 350-353.)
80. HUET (M.), SEBAGH (A.), BEN BRAHEN (R.), FARHAT (N.). — À propos d'un cas d'ostéomyélite à *Salmonella tunis* chez un enfant drépanocytaire. (*Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1960, 37 : 227-230.)
81. HUGHES (J.), CAROLL (D.). — Salmonella osteomyelitis complicating sickle-cell disease. (*Pediatrics*, 1957, 2 : 184-191.)
82. ITANO (H.A.) et NEEL (J.V.). — Nouvelle anomalie héréditaire de l'hémoglobine chez l'homme. (*Proceed. Nat. Acad. Sc.*, 1950, 36 : 613.)
83. ITANO (H.A.). — A third abnormal hemoglobin associated with hereditary hemolytic anemia. (*Proceed. Nat. Acad. Sc.*, 1951, 37 : 775.)
84. ITANO (H.A.). — Clinical states associated with alterations of the hemoglobin molecule. (*Arch. Int. Med.*, 1955, 96 : 287-297.)

85. JOUFFROY (J.). — Les lésions osseuses de l'hémoglobinoase S (drépanocytose). (*Mémoire C.E.S. Electroradiologie*, Paris, 1965, 62 p., 20 fig., dactyl.)
86. JUSTIN-BESANÇON (L.), CORNET (A.), DE TRAVERSE (P.M.), LE PARCO (F.), COQUELET (M.L.), GUERRE (J.). — Syndrome abdominal aigu au cours d'une hémoglobinoase S.C. (*Presse Méd.*, 1963, 39 : 1833-1836.)
87. KAMLET (J.). — A propos de 25 cas d'anémie à hématies falciformes et du « trait » drépanocytaire. Les manifestations cliniques et les problèmes de diagnostic. (*Thèse Méd.*, Paris, 1959.)
88. KAPLAN (E.), ZUELZER (W.W.) et NEEL (J.V.). — Nouvelle anomalie héréditaire de l'hémoglobine. Son association avec l'hémoglobine à cellules falciformes. (*Blood*, 1951, 6 : 1240-1259.)
89. KERBOUCHE (B.R.). — Contribution à l'étude de la drépanocytose chez l'enfant en Algérie. (*Thèse*, Alger, 1965, n° 2.)
90. KRAFT (E.), BERTEL (G.). — Sick cell anemia : case report with unusual roentgen findings. (*Am. Journ. Roent.*, 1947, 57 : 224-231.)
91. LAMBOTTE-LEGRAND (J.), LAMBOTTE-LEGRAND (C.). — L'anémie à hématies falciformes en Afrique noire. (*Sang*, 1952, 23 : 560-568.)
92. LAMBOTTE-LEGRAND (J.), LAMBOTTE-LEGRAND (C.). — Notes complémentaires sur la drépanocytose (sicklémie). III. Les salmonelloses dans l'anémie drépanocytaire et micro-drépanocytaire. (*Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1958, 38 : 535.)
93. LAMY (M.), FRÉZAL (J.), JOS (J.), GROUCHY (J. DE). — Les lésions osseuses de la drépanocytose. (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1962, 113 : 842-847.)
94. LANGUILLON (J.). — L'anémie à hématies falciformes chez des noirs de la Guadeloupe. (*Sang*, 1951, 22 : 565.)
95. LAROCHE (Cl.), CAQUET (R.), CREMER (G.). — Une localisation atypique d'ostéonécrose drépanocytaire. (*Sem. Hôp. Paris*, 1967, 43 : 1502-1505.)
96. LEGANT (O.), BALL (R.P.). — Sick cell anemia in adults. Roentgenographic findings. (*Radiology*, 1948, 51, 665-675.)
97. LE GUEN (J.). — A propos d'un cas de drépanocytose révélé par une ostéoarthropathie. (*Thèse*, Paris, 1961.)
98. LEHMAN (H.), CUTBUSH (M.). — Sick cell trait in Southern India. (*Brit. Med. J.*, 1952, 404-405, n° 4755.)
99. LEHMANN (H.), TRAVERSE (P.M. DE). — Hémolyse et hémoglobinopathies. (*Ann. Biol. Clin.*, 1962, 20/5-6 : 401-408.)

100. LEHMANN (H.). — Treatment of sickle-cell anemia. (*Brit. Med. J.*, 1963, 5338 : 1158-1159.)
101. LEJEUNE (E.), NOEL (G.), FRIES (D.), CREYSEL (R.), MOREL (P.). — Drépanocytose (hémoglobinosé hétérozygote SD) et ostéonécrose de la hanche chez un noir du Cameroun. (*Rev. Rhum.*, 1962, 10 : 564-569.)
102. LESBRE (F.), GIROUD (M.), FÉLIX (H.). — Un cas de sicklanémie avec lésions osseuses. (*Lyon Méd.*, 1965, 214 : 1455-1460.)
103. LE WALD (L.T.). — Roentgen evidence of osseous manifestations in sickle-cell (drepanocytic) anemia and Mediterranean (erythroblastic) anemia. (*Radiology*, 1932, 18 : 792-798.)
104. LIÈVRE (J.A.), RÉNIER (J.C.). — Un cas d'anémie à hématies falciformes avec lésions osseuses. (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1953, 69 : 361-369.)
105. MACHT (S.H.) and ROMAN (P.W.). — The radiologic changes in sickle cell anemia. (*Radiology*, 1948, 51 : 697-707.)
106. MAFARTY (Y.), THOMAS (J.), SAGNET (H.), REVEL (H.). — Revue des données classiques et données actuelles concernant la drépanocytose. (*Méd. Trop.*, 1966, 3 : 191-214.)
107. MAFART (Y.), SAGNET (H.), THOMAS (J.), REVEL (H.). — A propos de 203 drépanocytoses homozygotes. Formes cliniques de révélations, étude de l'évolution sous transfusions sanguines à la demande. (*Méd. Afr. Noire*, 1967, 14 : 359-362.)
108. MARTIN (R.). — Les lésions radiologiques de la sicklanémie. (*Médecine Afrique Noire*, 1960, 13, 283.)
109. MASSIAS (P.), CHATELIN (N.), COSTE (F.). — Données nosologiques sur les ostéonécroses primitives de la tête fémorale. (*Sem. Hôp. Paris*, 1962, 38 : 677-683.)
110. MIDDLEMISS (J.H.), RAPER (A.B.). — Skeletal changes in the hemoglobinopathies. (*J. Bone Joint Surg.*, 1966, 48B : 693-702.)
111. MOSELEY (J.E.). — Patterns of bone changes in sickle cell states. (*J. Mount Sinai Hosp.*, 1959, 26 : 424-439.)
112. MOSELEY (J.E.) and MANLY (J.B.). — Aseptic necrosis of bone in sickle-cell disease. (*Radiology*, 1953, 60 : 656-665.)
113. MUNGUR (N.M.). — La drépanocytose. (*Thèse*, Paris, 1964, n° 110.)
114. MURAYAMA (M.). — A molecular mechanism of sickled erythrocyte formation. (*Nature*, 1964, 202 : 258.)

115. MURET (G.), AMALOU (P.). — Problème des ostéopathies « drépanocytaires » en Afrique équatoriale. (*Rev. Chir. Orthop.*, 1968, 54 : 47-60.)
116. NEEL (J.V.). — The inheritance of sickle cell anemia. (*Science*, 1949, 110 : 64.)
117. NEEL (J.V.). — The inheritance of the sickling phenomenon, with particular reference to sickle cell disease. (*Blood*, 1951, 6 : 389.)
118. NEEL (J.V.). — Perspectives in the genetics of sickle cell disease. (*Blood*, 1952, 7 : 467-471.)
119. NOSNY (P.), NOSNY (Mme Y.), AUBERT (L.), CARON (J.). — Complications chirurgicales de la drépanocytose. (*Méd. Trop.*, 1965, 25, 1 : 76-84.)
120. NOSNY (P.), PERQUIS (P.). — Ostéonécrose de la tête fémorale et drépanocytose. A propos de trois nouveaux cas. (*Méd. Afr. Noire*, 1967, 14 : 83-86.)
121. NOVIKOVA (R.Z.). — Modifications osseuses au cours de l'anémie hémolytique congénitale de l'adulte. (*Vestn. Roentg.*, 1962, 6 : 9-13.)
122. OLMER (J.), MONGIN (M.), OLMER (M.). — A propos des manifestations ostéo-articulaires de la drépanocytose. (*Marseille Méd.*, 1962, 12 : 1009-1018.)
124. ORSINI (A.), RAYBAUD (C.), SAGNET (H.), PERQUIS (P.). — Manifestations osseuses de la drépanocytose chez l'enfant. (*Pédiatrie*, 1966, 21 : 255-271.)
125. PAILLERETS (F. DE). — Les manifestations osseuses de la drépanocytose chez l'enfant. (*Rev. Méd. Côte d'Ivoire*, 1968, 4 : 17-22.)
126. PATTERSON (R.H.), WILSON (H.) and DIGGS (L.W.). — Sickle cell anemia. A surgical problem. Further observations on the surgical implications of sickle cell anemia. (*Surgery*, 1950, 28 : 393.)
127. PAULING (L.), ITANO (H.A.), SINGER (S.J.), WELLS (I.C.). — Sickle cell anemia : a molecular disease. (*Science*, 1949, 110 : 543.)
128. PAYET (M.), PÈNE (P.), SANKALÉ (M.), CAVE (L.), MOULANIER (M.), BERNOU (J.C.). — Lésions osseuses de la drépanocytose de l'adulte. Problèmes diagnostiques. A propos de deux observations. (*Bull. Soc. Path. Exot.*, 1964, 57, 3 : 570-576.)
129. PESTEL (M.). — Les altérations osseuses des érythropathies. (*Presse Méd.*, 1956, 64 : 1686-1688.)
130. PIETERS (G.), LAMBOTTE (G.). — La pathologie chirurgicale de l'anémie à drépanocytes en Afrique noire. (*Ann. Chir. Inf.*, 1964, 5, 4, 285-314.)

131. PIETERS (G.), VANDEPITTE (J.), VAN WYMEERSCH (H.). — A propos d'un cas d'anémie à hématies falciformes avec modifications radiologiques osseuses du crâne. (*Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1953, 33 : 133.)
132. PONTIUS (P.). — Les aspects radiologiques de l'anémie méditerranéenne et spécialement de la thalassémie majeure de Cooley. (*Rev. Méd. Moyen-Orient*, 1955, 12 : 246-250.)
133. RAHARISON (E.). — Contribution à l'étude de l'hémoglobinoïde SC. (*Thèse*, Paris, 1966.)
134. RAPEZZI (L.). — Contribution à la détermination de l'index drépanocytaire chez le Nord-Africain. (*Thèse*, Marseille, 1960.)
135. REICH (R.S.) and ROSENBERG (N.J.). — Aseptic necrosis of bone in caucasians with chronic hemolytic anemia due to combined sickling and thalassemia traits. (*J. Bone and Joint Surg.*, 1953, 35A : 894-905.)
136. REYNAUD (R.), REVIL (H.), DUFOR (P.), PICCA (M.). — Le diagnostic des drépanocytoses homozygotes en Afrique. (*Méd. Trop.*, 1965, 25 : 164-170.)
137. REYNOLDS (J.). — A re-evaluation of the « fish vertebra » sign in sickle cell hemoglobinopathy. (*Am. J. Roentgenol.*, 1966, 97 : 693-707.)
138. RIVER (G.L.), ROBBINS (A.B.), SCHWARTZ (S.O.). — SC hemoglobin : a clinical study. (*Blood*, 1961, 18 : 385-416.)
139. ROBINSON (I.B.), SARNAT (B.C.). — Roentgen studies of the maxilla and mandible in sickle cell anemia. (*Radiology*, 1952, 58 : 517.)
140. ROSA (J.). — Acquisitions récentes concernant les hémoglobines anormales. (*B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1962, 113 : 868-876.)
141. ROSE (C.B.). — Some unusual X-ray findings in skulls. (*Radiology*, 1929, 13, 508-573.)
142. ROUSSEAU (J.C.), ANGLEJEAN (G. d'), DURIEU (J.). — Manifestations ostéo-articulaires des hémoglobinopathies. (In *Actualité Rhumatologique*, Paris, Expansion édit., 1966.)
143. ROWE (C.W.), HAGGARD (M.E.). — Bone infarctus in sickle cell anemia. (*Radiology*, 1957, 68/5 : 661-668.)
144. RUE (N.). — Les lésions osseuses de la sicklanémie. A propos de 2 cas chez l'adulte africain de race noire (Dakar). (*Thèse*, Paris, 1965, 43 p., dactyl.)
145. RUSSO (G.). — Osteomielite da salmonella tîphi in bambina affettata da anemia drepanocitica. (*Minerva Ped.*, 1957, 9 (1-2) : 16-20.)

146. SAINT-AIMÉ (Ch.). — Etude critique des maladies drépanocytaires chez les sujets de race blanche. (*Thèse*, Paris, 1961, n° 893, 64 p., dactyl.)
- 146 bis. SAUGRAIN (J.). — Nouvelles recherches sur la drépanocytose à Madagascar. (*Bull. Soc. Path. Exot.*, 22 mai 1957.)
147. SCHRIVER (J.B.), WAUGH (T.R.). — Studies on a case of sickle cell anemia. (*Am. J. Med. Sc.*, 1931, 181 : 134.)
148. SCOTT (R.B.), FERGUSON (A.D.), JENKIN (M.E.), CLARK (H.M.). — Studies in sickle cell anemia: manifestations in children. (*Am. J. Dis. Child.*, 1955, 90 (6) : 682-689.)
149. SERRE (H.), SIMON (L.). — Aspects de la nécrose de la tête fémorale chez l'adulte. A propos de 15 formes primitives. (*Rev. Rhum.*, 1960, 27 : 525-533.)
150. SERRE (H.), SIMON (L.). — L'ostéonécrose primitive de la tête fémorale chez l'adulte. II. Etiologie et pathogénie. (*Rev. Rhum.*, 1962, 29 : 536-545.)
151. SÈZE (S. DE), LEQUESNE (M.), WELFLING (J.). — Ostéonécrose primitive de la tête fémorale chez l'adulte (30 cas). (*Rev. Rhum.*, 1960, 27 : 117-122.)
152. SÈZE (S. DE), WELFLING (J.) et LEQUESNE (M.). — L'ostéonécrose primitive de la tête fémorale chez l'adulte. (*Rev. Rhum.*, 1960, 27 : 117-122.)
153. SÈZE (S. DE) et RYCKEWAERT (A.). — Maladie des os et des articulations. (Paris, Edit. Méd. Flammarion, 2 vol.)
154. SÈZE (S. DE), PHANKIM-KOUPERNIK (M.). — Radiodiagnostic en rhumatologie. (Paris, Expansion édit., 1 vol.)
- 154 bis. SHERMAN (Mary). — Pathogenesis of disintegration of the hip in sickle cell anemia. (*Sth. Med. J.*, Bgham, Ala., 1959, 52 : 632-637.)
155. SILVESTRONI (E.), BIANCO (E.). — La malattia microdrepanocita. (Roma, Pensiera Scientifica edit., 1955.)
156. SINGER (K.), CHERNOFF (A.I.), SINGER (L.). — Studies on abnormal hemoglobins. Their demonstration in sickle cell anemia and other hematologic disorders by means of alkali denaturation. (*Blood*, 1951, 6 : 413.)
157. SMITH (E.W.), CONLEY (C.L.). — Clinical features of the genetic variants of sickle cell disease. (*Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1954, 94 : 289-318.)

158. STREIFF (F.), ISSERT (P.), FOLIGUET (J.M.), MICHAUD (C.) et NIVIERRE. — Une observation de drépanocytose majeure chez un Martiniquais. (*Ann. Méd. Nancy*, 1963, 2 : 124-129.)
159. TANAKA (K.R.), CLIFFORD (G.O.) and AXELROD (A.R.). — Sick cell anemia (homozygous S) with aseptic necrosis of femoral head. (*Blood*, 1956, 11 : 998-1008.)
160. THOMAS (J.), MAFART (Y.), SAGNET (H.). — Manifestations cliniques de la drépanocytose. (*Marseille Méd.*, 1967, 104 : 469-480.)
161. TORI (G.). — Clinical and radiological observations on 102 cases of sickle-cell anemia. (*Radiol. Clin.*, 1954, 23 : 87-108.)
162. TORI (G.). — Alterazioni ossee nell'anemia drepanocita. (*Minerva Ped.*, 1955, 7 : 1693-1699.)
163. TOSTAIN (R.M.). — A propos de trois cas d'anémie observés en milieu marocain. (*Thèse*, Paris, 1958, n° 781.)
164. TRAVERSE (P.M. DE), COQUELET (M.L.). — Les hémoglobines anormales et leurs associations. (*Rev. Prat.*, 1958, 1 : 69-82.)
- 164 bis. TRAVERSE (P.M. DE), COQUELET (M.L.). — Données récentes sur la biochimie des hémoglobines normales et pathologiques. (*Rev. Prat.*, 1965, 23 : 2997-3013.)
165. VANCE (B.M.) and FISHER (R.C.). — Sick cell disease. Two cases, one presenting fat embolism as a fatal complication. (*Arch. Path.*, 1941, 32 : 378-386.)
166. VAN DE PITTE (J.M.), COLAERT (J.), LAMBOTTE-LEGRAND (J. et C.), PÉRINI. — Les ostéites à salmonella chez les sicklanémiques. A propos de 5 observations. (*Am. Soc. Belge Médecine Tropicale*, 1953, 33 : 511.)
167. VANDEPITTE (J.). — Some remarks on the pathology of hemoglobines. Abnormal hemoglobines. (Paris, Masson édit., 1959, 1 vol. Oxford, Blackwell Scientific Publ. edit., 1959.)
- 167 bis. VAUCEL (M.). — Médecine tropicale. (Paris, Ed. Méd. Flammarion, 2 vol.)
168. VIGNON (G.), DUQUESNEL (M.), DROGE, VEZOT (V.). — Nécrose primitive de la tête fémorale chez l'adulte. (*Rev. Lyon. Méd.*, 1960, 1177-1183.)
169. WADE (L.J.), STEVENSON (L.D.). — Necrosis of the bone marrow with fat embolism in sickle cell anemia. (*Am. J. Path.*, 1941, 17 : 47-54.)
170. WATSON (R.J.), BURKO (H.), MEGAS (H.), ROBINSON (M.). — The hand-foot syndrome in sickle cell disease in children. (*Am. J. Dis. Child.*, 1961, 102 : 603.)

171. WELFLING (J.). — Considérations sur l'étiologie des nécroses dites primitives de la tête fémorale chez l'adulte. (*Presse Méd.*, 1966, 74 : 2091-2094.)
172. WIDEN (A.L.), CARDON (L.). — *Salmonella typhimurium* osteomyelitis with sickle cell-hemoglobin D disease: a review and case report. (*Ann. Int. Med.*, 1961, 54 : 510-521.)
173. WINSOR (T.), BURCH (G.E.). — Rate of sedimentation of erythrocytes in sickle cell anemia. (*Arch. Int. Med.*, 1944, 73 : 41-52.)
174. WINSOR (T.), BURCH (G.E.). — Diagnostic physiochemical blood tests in sickle cell anemia. (*Am. J. Med. Sc.*, 1944, 207 : 152-160.)
175. WINTROBE (M.M.). — Clinical hematology. (Philadelphia, Lea and Febiger edit., 1956, 1 vol.)
176. WITWOET (J.P.). — A propos d'un cas d'anémie à hématies falciformes. Considérations sur l'état actuel des maladies drépanocytaires. (*Thèse*, Paris, 1956, 125 p.)
177. WORMS (R.), CLAY (R.), LE GUEN (J.). — Un cas de drépanocytose révélé par une ostéoarthropathie coxo-fémorale. (*Bull. S.M. Hôp. Paris*, 1962, 22 : 833-839.)
178. YOYO (M.), BIBSTEIN (M.) et CASSIUS DE LINIVAL (J.). — Drépanocytose et hémoglobinopathies à la Martinique. Leur traitement. (*Presse Méd.*, 1962, LXX : 2197-2200.)
179. ZUMBIEHL (J.), MONTIER (J.), MAUDUIT (A.), COUTURE (H.) et QUINARD (J.). — Fracture pathologique et drépanocytose. (*J. Radiol. Electr.*, 1964, 45 : 273-276.)

